Aus der Medizinischen Universitäts Poliklinik Marburg/L
Komm. Direktor : Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Insulinsekretion und Glucosetoleranz bei Patienten mit Fettleber

- Eine Verlaufsstudie über 5 Jahre -

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde des Fachbereichs Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Günter Schoofs
aus Rheinhausen

Marburg 1978

Aus der Medizinischen Universitäts Poliklinik Marburg/L
Komm. Direktor : Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Insulinsekretion und Glucosetoleranz bei Patienten mit Fettleber

- Eine Verlaufsstudie über 5 Jahre -

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde des Fachbereichs Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Günter Schoofs
aus Rheinhausen

Marburg 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Universität Marburg am 15.12.1978
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. Neurath
Referent: Priv. Doz. Dr. L. Hausmann
Correferent: Prof. Dr. Dr. W. T. Klötzer

INHALTSVERZEICHNIS Seite

A. 1. Stadieneinteilung und Definition des Diabetes mellitus. 1

2. Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Fettleber.
2.1. Manifestationsfaktoren des Diabetes mellitus und Ätiologie der Fettleber. 2
2.2. Diabetes mellitus und Fettleber bei Adipositas. 3
2.3. Diabetes mellitus und Fettleber bei Alkoholabusus. 4

3. Morbidität des Diabetes mellitus. 5

4. Fragestellung. 5

B. Methodik

1. Patientengut.
1.1. Charakterisierung der nachuntersuchten Patienten. 7
1.2. Gruppeneinteilung. 9

2. Glukosestoffwechselbelastungstests
2.1. Allgemeine Bemerkungen zur Durchführung 11
2.2. Prinzip, Durchführung und Auswertung des oralen Glukose Toleranz Tests 13
2.3. Prinzip, Durchführung und Auswertung des intravenösen Glukose Toleranz Tests 15
2.4. Prinzip, Durchführung und Auswertung des intravenösen Tolbutamid Tests 18
2.5. Beurteilungskriterien für die Testergebnisse 21

3. Bestimmung des Blutzuckers 22

4. Radioimmunologische Insulinbestimmung 24

5. Statistische Methoden 28

C. Ergebnisse

1. Blutzucker und Insulinmeßwerte der Glukose-stoffwechselbelastungstests 1976 29

2. Vergleich der Testergebnisse der Einzelpersonen (1971 - 1976) 29

3. Gegenüberstellung der Leberwerte, des Gewichts, des Alkoholkonsums und der Leberhistologie (1971 - 1976) 45

4. Glukosestoffwechselbelastungstests im Vergleich (1971 - 1976)

4.1. Veränderungen beim oralen Glukose Toleranz Test (1971 - 1976) 48

4.2. Unterschiede im intravenösen Tolbutamid-Test (1971 - 1976) 54

4.3. Entwicklung beim intravenösen Glukose-Toleranz-Test (1971 - 1976) 58

5. Veränderung der Insulinsekretion im oralen Glukose Toleranz Test (1971 - 1976) 61

6. Testergebnisse der neuentdeckten manifesten Diabetiker (1971 - 1976) 67

7. Vergleich der Testergebnisse der stoffwechselgesunden Patienten, die in der Nachuntersuchung einen latenten Diabetes mellitus entwickelt hatten (1971 - 1976). 67

8. Testergebnisse der latenten Diabetiker, die in der Nachuntersuchung stoffwechselgesund waren (1971 - 1976) 70

9. Reproduzierbarkeit der Testergebnisse 70

D. Diskussion

1. Kritische Bemerkungen zu den angewandten Methoden
   1.1. Kritik der Glukosestoffwechsel-Belastungstests 74
   1.2. Reproduzierbarkeit der Testergebnisse 76

2. Veränderungen des Glukosestoffwechsels (1971 - 1976)
   2.1. Vergleich der Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranz Test 78
   2.2. Unterschiede der Glukosetoleranz im intravenösen Glukose Toleranz Test 80
   2.3. Veränderungen des Glukosestoffwechsels im intravenösen Tolbutamid Test 81
   2.4. Entwicklung der Glukosetoleranz bei den neuentdeckten Diabetikern 82
   2.5. Vergleich des Glukosestoffwechsels bei den neuentdeckten latenten Diabetikern 83
   2.6. Entwicklung der Glukosetoleranz bei den stoffwechselgesunden Patienten, die in der Voruntersuchung latente Diabetiker waren 84

3. Vergleich der Insulinsekretion im OGTT
(1971 - 1976)

3.1. Die möglichen Formen der Insulinantwort im OGTT 85

3.2. Die Veränderung der Insulinsekretion in unserem Patientengut 88

4. Zusammenhänge zwischen Glukosetoleranz und Insulinsekretion 91

5. Entwicklungsmöglichkeiten des Kohlenhydratstoffwechsel bei Fettleberpatienten 94

E. Zusammenfassung 99

F. Literatur 101

Verzeichnis der Tabellen — Seite

Tab. 1 Glukosestoffwechselbelastungstests mit Normal- und Grenzwerten in der vorliegenden Auswertung — 21

Tab. 2 Blutzucker- und Seruminsulinwerte der Glukosestoffwechselbelastungstests (1976) — 30-42

Tab. 3 Testergebnisse der Einzelpersonen (1976) und (1971) — 43,44

Tab. 4 Leberwerte, Gewicht, Alkoholkonsum und Leberhistologie (1971-1976) — 46,47

Tab. 5 Blutzuckerwerte während des OGTT in den einzelnen Gruppen (1971-1976) (Tab. zu Abb. 6 und Abb. 7) — 51

Tab. 6 Blutzuckerwerte während des OGTT in den einzelnen Gruppen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976) (Tab. zu Abb.8) — 53

Tab. 7 Ergebnisse des intravenösen Tolbutamid Tests für die einzelnen Gruppen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976) (Tab. zu Abb.9 u. Abb. 10) — 57

Tab. 8 Ergebnisse des intravenösen Glukose Toleranz Tests für die einzelnen Gruppen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976) (Tab. zu Abb. 11 u. Abb. 12) — 57

Seite

Tab. 9 Serum- Insulinwerte beim OGTT für die einzelnen Gruppen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976) (Tab. zu Abb. 13, Abb. 14 u. Abb. 15) 66

Tab. 10 Testergebnisse der neuentdeckten manifesten Diabetiker (1971-1976) 68

Tab. 11 Testergebnisse der 1971 stoffwechselgesunden Patienten, die in der Nachuntersuchung einen latenten Diabetes mellitus entwickelt hatten (1971-1976) 69

Tab. 12 Testergebnisse der 1971 latenten Diabetiker, die in der Nachuntersuchung stoffwechselgesund waren (1971-1976) 71

Tab. 13 Pathologische (+) und normale (-) Ergebnisse der Glukosestoffwechselbelastungstests (1971-1976) 72,73

Verzeichnis der Abbildungen — Seite

Abb. 1 Berechnung des Assimilationskoeffizienten K unter intravenöser Glukosebelastung nach Conrad — 17

Abb. 2 Tolbutamid-Test in der T_3-Auswertung nach Lange und Knick — 20

Abb. 3 Prinzip der Glukoseoxydase-Peroxydase-Methode zur Blutzuckerbestimmung — 23

Abb. 4 Radioimmunologische Bestimmung der Serum-Insulinkonzentration (schemat. Zeichnung) — 26

Abb. 5 Standartkurve zur Bestimmung der radio-immunologisch bestimmten Insulinwerte — 27

Abb. 6 Verlauf der Blutzuckerkurve während des OGTT beim Gesamtkollektiv, bei Alkoholikern, bei Alkohol./Adipösen und bei Adipösen (1971-1976) — 49

Abb. 7 Verlauf der Blutzuckerkurve während des OGTT beim Gesamtkollektiv, bei Stoffwechselgesunden und bei latenten Diabetikern (1971-1976) — 50

Abb. 8 Verlauf der Blutzuckerkurve während des OGTT bei Alkoholikern, Adipösen, Stoffwechsel-gesunden und latenten Diabetikern unter Einbeziehung der Risikofaktoren (1971-1976) — 52

Abb. 9 Verteilung der T_3-Werte des TOLT für das Gesamtkollektiv, die Alkoholiker, die Alkohol./Adipösen und die Adipösen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976) — 55

Seite

Abb. 10 Verteilung der T_3-Werte des TOLT für das Gesamtkollektiv, die Stoffwechselgesunden und die latenten Diabetiker mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976) 56

Abb. 11 Verteilung der K-Werte des IVGTT für das Gesamtkollektiv, die Alkoholiker, die Alkohol./Adipösen und die Adipösen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976) 59

Abb. 12 Verteilung der K-Werte des IVGTT für das Gesamtkollektiv, die Stoffwechselgesunden und die latenten Diabetiker mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976) 60

Abb. 13 Seruminsulinkurve beim OGTT für das Gesamtkollektiv, die Alkoholiker, die Alkohol./Adipösen und die Adipösen (1971-1976) 63

Abb. 14 Seruminsulinkurven beim OGTT für das Gesamtkollektiv, die Stoffwechselgesunden und die latenten Diabetiker (1971-1976) 64

Abb. 15 Seruminsulinkurven beim OGTT für die Alkoholiker, Adipösen, Stoffwechselgesunden und latenten Diabetiker mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976) 65

Verzeichnis der gebrauchten Abkürzungen

Brocca-Index	-	Index für das Normalgewicht (Größe in cm - 100)
BZ	-	Blutzucker
IBR	-	Insulin-Bindungs-Reagens
IMI	-	Radioimmunologisch meßbares Serum-Insulin
IVGTT	-	Intravenöser Glukose Toleranz Test
J^{125}-Insulin	-	Mit J^{125} markiertes Insulin
KH	-	Kohlenhydrate
OGTT	-	Oraler Glukose-Toleranz-Test
SEM	-	Standardabweichung des Mittelwertes
TOLT	-	Intravenöser Tolbutamid-Test

A. 1. Stadieneinteilung und Definition des Diabetes mellitus

Obwohl es sich beim Diabetes mellitus um einen dynamischen Prozeß handelt, der überwiegend genetische Ursachen hat, aber durch exogene Faktoren beeinflußbar ist, hat sich eine Klassifizierung der diabetischen Vorstadien und der manifesten Erkrankung durchgesetzt. Zur Stadieneinteilung werden die Vorgeschichte des Patienten, sein klinischer Untersuchungsbefund sowie Stoffwechseluntersuchungen herangezogen. Dabei spielt das Verhalten des Blutzuckers nüchtern und unter verschiedenen Belastungsverfahren eine bedeutende Rolle.

1961 wurde von der WHO eine Einteilung in die vier Stadien: potentieller, latenter, chemischer und manifester Diabetes mellitus vorgeschlagen. Es hat sich mittlerweile jedoch durchgesetzt, den latenten und den chemischen Diabetes mellitus zusammenzufassen, da diese Formen in der Praxis nur schwer auseinanderzuhalten sind. So spricht man bei entsprechender genetischer Belastung und unauffälligen Glukosestoffwechseltests von einem potentiellen Diabetes mellitus, bei pathologischem Ausfall der Tests und normalen Nüchternblutzuckerwerten vom latenten Diabetes mellitus und bei Vorliegen von pathologischen Blutzuckerprofilen und eventuell einer Glukosurie von einem manifesten Diabetes mellitus

Unter Diabetes mellitus verstehen wir eine komplexe endogene Regulationsstörung und Stoffwechselerkrankung, die auf einem absoluten oder relativen Insulinmangel beruht und primär den Kohlenhydratstoffwechsel, aber auch den Fett- und Eiweißstoffwechsel beeinflußt.

2. Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Fettleber.

2.1. Manifestationsfaktoren des Diabetes mellitus und Ätiologie der Fettleber

Da der genetische Defekt, der zu einem Diabetes mellitus führen kann, nicht bekannt ist, kommen den die diabetische Erkrankung auszulösenden Faktoren besondere Bedeutung zu. Unter diesen Manifestationsfaktoren ist Adipositas neben Streßsituationen, Infektionen und Schwangerschaft an erster Stelle zu nennen. Dieser Faktor gilt neben Alkoholabusus auch als häufigste ätiologische Ursache der Fettleber (61, 69).

Zwischen Fettleber und diabetischer Stoffwechsellage bestehen wechselseitige Beziehungen.

In dieser Untersuchung verstehe ich unter Risikofaktoren Faktoren, die die Leberzellverfettung begünstigen, eben die beiden oben genannten Noxen, 1. Übergewicht und 2. Alkoholabusus. (kombiniert oder einzeln auftretend)

Zahlreiche Autoren haben sich in den letzten Jahren mit den Problemen der Fettleber beschäftigt (4,22,31,40,49,62,71). Mehrere betonen besonders die starke Zunahme der Fettlebermorbidität seit dem Ende des zweiten Weltkriegs (2,45). Der Diabetes mellitus wird heute allgemein als sogenannte"Wohlstandskrankheit" angesehen.

2.2. Diabetes mellitus und Fettleber bei Adipositas

Die Wechselwirkung zwischen Fettsucht und Diabetes mellitus ist durch die Arbeiten von Joslin (44) und John (43) bekannt. Später zeigten Ogilvie (63) und Allison (1) unabhängig voneinander, daß die Dauer der Adipositas und weniger ihr Ausmaß der Hauptfaktor bei der Glukose-Intoleranz des Übergewichtigen ist. Bei der als Folge hyperkalorischer Ernährung sich entwickelnden sogenannten Mastfettleber kommt es infolge einer gesteigerten Neusynthese von Triglyceriden- Ausgangssubstanz sind besonders Kohlenhydrate- zu einer dem Ausmaß der Fettsucht entsprechenden Fetteinlagerung in die Leber. Da je nach Statistik 30 - 40 % der erwachsenen Durchschnittsbevölkerung in den westlichen Industrienationen fettsüchtig sind, ist die Mastfettleber die häufigste Form der Fettleber. Bei kalorienarmer Ernährung ist der Vorgang reversibel. (56) Knick und Mitarb. (46) vermuteten schon 1965, daß hierbei nicht die Einschränkung der Fettzufuhr, sondern

die der Kohlenhydrate die entscheidende Maßnahme darstellt, was später nachgewiesen wurde (69).

2.3. Diabetes mellitus und Fettleber bei Alkoholabusus

Andere Autoren (5,23,76) fanden bei einem großen Teil der von ihnen untersuchen Alkoholkranken pathologische Glukosetoleranzen.
Für die Pathogenese der Alkoholfettleber sind nach bisherigem Wissen verschiedene Störungen verantwortlich. Es werden sowohl eine vermehrte Einschleusung freier Fettsäuren, eine Steigerung der Fettsäuresynthese, eine Einschränkung der Fettsäureoxidation als auch eine Störung der Lipoproteinbildung diskutiert (9,10,41,54). Es sind besonders die Untersuchungen von Lieber u. Mitarb. (54), die der von Hartroft (36) vertretenen Eiweißmangeltheorie der Alkoholfettleber, d.h. der Auffassung, bei Alkoholikern sei die gleichzeitige Eiweißmangelernährung für die Leberschäden verantwortlich, entgegen stehen. Er konnte nachweisen, daß eine alkoholische Leberverfettung auch durch gleichzeitige eiweiß- und vitaminreiche Kost nicht zu verhindern ist, so daß für den Alkohol eine direkt toxische Wirkung auf die Leberzelle angenommen werden muß (55). Die Rückbildung der Fettleber erfolgt, wenn Alkoholkarenz streng befolgt wird, innerhalb einiger Wochen bis Monate (53,78).

3. Morbidität des Diabetes mellitus

Bottermann (11) traf die Feststellung, daß den rund 3 % manifesten Diabetikern ungefähr 15 - 17 % Menschen mit asymptomatischen Kohlenhydratstoffwechselstörungen gegenüberstehen und daß die pathologische Leitfunktion derartiger Stoffwechselstörungen bei den zeitgenössischen Herz- und Gefäßerkrankungen außer Frage steht. Haslbeck (37) spricht von 2 - 3 % manifesten und 8 - 10 % latenten Diabetes mellitus in der westlichen Bevölkerung.

Aus diesem Grunde ist die Aufdeckung und Überwachung eines gestörten Kohlenhydratstoffwechsels besonders bei gefährdeten Patienten; wie dies die Menschen mit Leberzellverfettung darstellen, eine Praeventivmaßnahme von höchster Bedeutung. Es erscheint uns deshalb gerechtfertigt, nach fünf Jahren eine Überprüfung der Kohlenhydrat-Toleranz und der Insulinsekretion bei Patienten mit bioptisch gesicherter Leberzellverfettung vorzunehmen.

4. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit will auf folgende Fragen eine Antwort versuchen.

a) Wie verändern sich Glukosetoleranz und Insulinsekretion bei Patienten mit einer Leberzellverfettung nach fünf Jahren?

b) Wie verändern sich Glukosetoleranz und Insulinsekretion bei Alkoholikern, Adipösen und adipösen Alkoholikern? Was geschieht, wenn in diesen Gruppen die Risikofaktoren ausgeschaltet werden, was, wenn sie weiter existieren?

c) Welche Veränderungen treten bei stoffwechselgesunden Patienten auf, die weiter mit diesen Risikofaktoren leben, bzw. nicht mehr mit diesen Risikofaktoren belastet sind ?

d) Welche Veränderungen treten ein, wenn latente Diabetiker sich weiter den Risikofaktoren aussetzen und welche, wenn sie die Risikofaktoren ausschalten ?

e) Welcher Risikofaktor verschlechtert in größerem Maße die Stoffwechselsituation ?

f) Welche stoffwechselbezogenen Entwicklungsmöglichkeiten bestehen für den Patienten mit Leberzellverfettung in einem Zeitraum von fünf Jahren ?

B. Methodik

1. Patientengut

1.1. Charakterisierung der nachuntersuchten Patienten

Von den 44 im Jahre 1971 untersuchten Patienten (38) erschienen 1976 27 Patienten zur Nachuntersuchung. 19 wurden unter stationären Bedingungen untersucht, bei 15 wurde eine Leberblindpunktion nach MENGHINI durchgeführt. 8 Patienten wurden ambulant untersucht.

Von den 17 Patienten, die nicht erschienen
- lehnten 12 eine erneute Untersuchung ab
- waren 2 unbekannt verzogen und nicht zu ermitteln
- lebten 2 im Altersheim weit entfernt
- war 1 verstorben (Herzinfarkt).

Alle 1971 untersuchten Personen entstammten dem Patientengut der Medizinischen Poliklinik Marburg (Komm. Direktor Prof. Dr. H. Kaffarnik) und befanden sich zum Teil auch 1976 noch in derselben ärztlichen Betreuung.

Die Ätiologie der Leberzellverfettung war gemäß der Einteilung von 1971 (38) in unserem Krankengut wie folgt verteilt:

40 % Alkoholabusus (> 80 g/die)
37 % Adipositas (> 1o % Brocca-Index)
15 % Adipositas + Alkoholabusus
7 % unbekannt

Im Alter unterschieden sich die von uns untersuchten Gruppen nicht wesentlich voneinander (1976)

	Alter (a)	SEM	♀	♂
Gesamtkollektiv	42,37	2,02	7	20
Alkohol	44,1	3,94	1	10
Adipositas	41,7	3,08	4	6
Alkohol/Adipos.	40,75	6,29	1	3
Stoffwechselgesunde	41,31	3,09	4	9
latente Diabetiker	43,79	2,94	3	11

27 von 44 Patienten entspricht einem Prozentsatz von 61,36 % an nachuntersuchten Patienten

1.2. Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden entsprechend dem klinischen Befund 1971, ihrem Gewicht und ihren glaubwürdigen Angaben in bezug auf Alkoholabusus in verschiedene Gruppen eingeteilt. Innerhalb dieser Gruppen wurden Vergleiche zwischen den 1971 (38) und 1976 erhobenen Untersuchungen durchgeführt. Vier der insgesamt sechs Gruppen wurden noch in zwei Teilgruppen unterteilt, wobei die Teilgruppe a) diejenigen Patienten darstellt, die keine Risikofaktoren besaßen, die Teilgruppe b) diejenigen Patienten mit Risikofaktoren erfaßt.

Grp.		Patienten-Nr.
1	Gesamtkollektiv	1 - 27
2	Alkoholiker	a) 1,9,11,27
		b) 4,7,8,13,21,23,26
3	Adipöse	a) 5,12,16,18,20
		b) 3,14,15,22,24
4	Alkoholiker/Adipöse	6,10,19,25
5	Stoffwechselgesunde	a) 2,5,9,10,11,16,27
		b) 15,19,22,23,25,26
6	latente Diabetiker	a) 1,12,18,20
		b) 3,4,6,7,8,13,14,17, 21,24

a = Kein Alkohol bzw. Gewichtsabnahme oder gleichbleibend jedoch nicht > 130 Brocca-Index

b = Weiter Alkohol bzw. Gewichtszunahme oder gleichbleibend jedoch > 130 Brocca-Index

Es werden also nicht die Gruppen von 1971 und 1976 miteinander verglichen, sondern aus jeder der 1971 festgelegten Gruppen wurden 1976 neue Gruppen gebildet, so daß hier ein unmittelbarer Vergleich derselben Personen stattfinden konnte.

Der Altersgradient des Blutglucosewertes ist gemäß den Veröffentlichungen von O'Sullivan (64,65,66) für den von uns betrachteten Zeitraum nur gering.

2. Glukosestoffwechselbelastungstests

2.1. Allgemeine Bemerkungen zur Durchführung

Bei allen 27 Patienten wurde ein intravenöser Tolbutamid-Test mit Rastinon^{R}, ein intravenöser Glukose-Toleranz Test mit 25 g Glukose und ein oraler Glukose-Toleranz Test mit 100 g Glukose durchgeführt (Dextro-OGT ^{R}). Bei allen Patienten wurde bei jeder Blutentnahme der Blutzucker und die Serum-Insulinkonzentration bestimmt.

Die Tests wurden in dem Zeitraum vom 24.2.1976 bis zum 6.10.1976 auf der Bettenstation der Medizinischen Poliklinik Marburg (Komm. Direktor Prof. Dr. H. Kaffarnik) durchgeführt.[x] Jahreszeitliche Schwankungen wie sie von Campell u. Mitarb. (14,15) beobachtet wurden, kamen auf Grund des Testzeitraums kaum zum Tragen. Da alle Tests in der Zeit zwischen 8.^{00} Uhr und 9.^{00} Uhr morgens begonnen wurden, konnten die Untersuchungen von Grabner u. Mitarb. (33) und Jarret u. Mitarb. (42) zur circadianen Rhythmik der Glukosetoleranz außer acht gelassen werden. Die Tests wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, die Patienten waren jeweils zu Testbeginn nüchtern.

---

[x] Hiermit danke ich den Ärzten und dem Pflegepersonal der Station 7 und 8 der Medizinischen Poliklinik Marburg.

In den Tagen vor dem Test hatten sich alle Patienten mit normaler Kost ohne irgendwelche Diätvorschriften ernährt (KH-Anteil mindestens 250 g KH/die). Nahm der Patient Medikamente ein, so wurden sie nach Absprache mit dem behandelnden Arzt spätestens zwei Tage vor dem ersten Test abgesetzt. Den Patienten war während des Tests verboten, Nahrung zu sich zu nehmen oder zu rauchen.

Zu Beginn wurde jeweils Blut zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers und des Nüchterninsulinwertes abgenommen, dann begann der eigentliche Test. Zusammen mit dem Blut für den Nüchternwert wurde dem Patienten am 1. Testtag noch 20 ml venöses Blut zur Bestimmung der Leberwerte und der Triglyceride abgenommen.

Das gewonnene venöse Blut wurde in bereitstehende Reagenzgläser gefüllt und nach Ende des Tests zentrifugiert. Daran anschließend wurde aus dem Serum der Blutzucker bestimmt. Das verbleibende Serum der einzelnen Proben wurde bis zur Verwendung bei - 4 Grad C eingefroren. Nach Beendigung der ganzen Versuchsreihe wurde aus diesen Seren die Höhe des Insulins auf radioimmunologischem Wege bestimmt. (84)

Beim Vergleich der Blutzuckerkurven mit den Ergebnissen anderer Autoren ist gemäß der Arbeit von Bürgi (12) zu beachten, daß die Glukose-toleranzkurven unterschiedlich ausfallen, je nachdem ob die Glukosebestimmung im kapillären oder im venösen Vollblut erfolgt.

2.2. Prinzip, Durchführung und Auswertung des oralen Glukose Toleranz Tests

Die Beratungen der Deutschen Diabetesgesellschaft über die Erkennung frühdiabetischer Zustände (Bad Nauheim 1972) führten zu zwei Entschließungen:

1. Für die Diagnose einer Glukosetoleranzstörung ist die orale Glukosebelastung als wichtigster Provokationstest anzusehen.
2. Der Verabreichung von 100 g Glukose in mindestens 300 ml Flüssigkeit ist der Vorzug zu geben, da sonst die maximale Stimulation der Insulinsekretion nicht erreicht wird und damit eine geringe Insuffizienz des Betazellsystems der Entdeckung entgehen kann.

Aus praktischen Gründen (bessere Verträglichkeit und angenehmerer Geschmack) wurde ein Oligosaccharidgemisch (Dextro-ÖGT ^{R}) verabreicht. Förster u. Mitarb. (28) kamen bei einem Vergleich gleich oraler Belastungen mit Glukose und mit einem Oligosaccharidgemisch zu weitgehend identischen Versuchsergebnissen.

Bei der oralen Zufuhr von Traubenzucker prüfen wir den gesamten Funktionskreis der Glukoseresorption und -assimilation. Nach etwa zwei Stunden tritt ein Zustand ein, in dem sich die Glukoseresorption aus dem Darm mit der Glukose-Elimination aus der Blutbahn die Waage hält.

Deshalb hat der 120 min. Blutzuckerwert eine besondere Aussagekraft, gleichfalls wird in jüngerer Zeit die Fläche unter der Blutzuckerkurve als Maß dafür genommen, ob ein Test pathologisch zu bewerten ist oder nicht.

Nach der Abnahme von Blut zur Bestimmung der Nüchternwerte wurde der Stärkesirup von den Patienten innerhalb von 5 bis 10 Minuten getrunken. 10 ml Blut wurden jeweils mit einer Einmalspritze aus der Vena radialis zu den Zeitpunkten 30, 60, 120 und 180 Minuten nach Belastung abgenommen.

Die Bewertung der Testergebnisse erfolgte gemäß Tab. 1.

2.3. Prinzip, Durchführung und Auswertung des intravenösen Glukose Toleranz Test

Der IVGTT nach Conrad (20) begann ebenfalls mit der Nüchternblutabnahme , diesmal jedoch durch eine vorher in die Vena radialis gelegte Braunüle, die während des ganzen Tests liegen blieb. Den Patienten wurden 25 mg Glukose in 50 ml Lösung innerhalb von 4 min. injiziert, anschließend spritzten wir 20 ml einer physiologischen Kochsalzlösung, um eine Schädigung der Venen durch hochprozentige Glukoselösung zu verhindern. Der Beginn der 3. Minute wurde als Testbeginn angesehen. War eine Injektion innerhalb von 4 Minuten nicht möglich, so wurde die Hälfte der Injektionszeit als Nullpunkt für den Testablauf genommen. Durch die Braunüle wurde zu den Zeitpunkten 2, 5, 10, 15, 25, 35, 45 und 55 min. nach Testbeginn ca. 10 ml Blut mit einer Einmalspritze abgenommen. Die Patienten waren während der Dauer des ganzen Tests ruhiggestellt. Die Auswertung erfolgte durch Errechnung des Glukose-Assimilationskoeffizienten K, der ein Maß für die Glukoseelimination aus dem Blut darstellt. Dazu werden die einzelnen Blutzuckerwerte als Funktion der Zeit auf semilogarythmischem Papier aufgetragen und die Blutzuckerwerte von 15 - 55 min. durch eine Gerade miteinander verbunden.

K errechnet sich folgendermaßen:
Der Blutzuckerabfall folgt der Funktion

$$BZ_t = BZ_o \cdot e^{-k \cdot t}$$

Für die Zeitpunkte t1 und t2 gilt:

$$BZ_{t2} = BZ_{t1} \cdot e^{-k\,(t2 - t1)}$$

$$K = \frac{\ln BZ_1 - \ln BZ_2}{t_2 - t_1}$$

Wählt man für t_2-t_1 ein Zeitintervall, in dem die Blutzuckerkonzentration um die Hälfte abfällt, so ist in diesem Fall:

$$t_2 - t_1 = \frac{1}{2} t_2$$

daraus folgt

$$K = \frac{\ln BZ_1 - \ln (0,5 \cdot BZ_1)}{t_{\frac{1}{2}}}$$

$$K = \frac{\ln BZ_1}{\frac{\ln BZ_1 \cdot 0,5}{t_{\frac{1}{2}}}}$$

$$K = \frac{\ln 2}{t_{\frac{1}{2}}} = \frac{0,693}{t_{\frac{1}{2}}}$$

Dieser Wert wird mit 100 multipliziert

$$K = \frac{0,693}{t_{\frac{1}{2}}} \cdot 100 = \frac{69,3}{t_{\frac{1}{2}}}$$

Die Beurteilung des K-Wertes ist Tabelle 1 zu entnehmen.

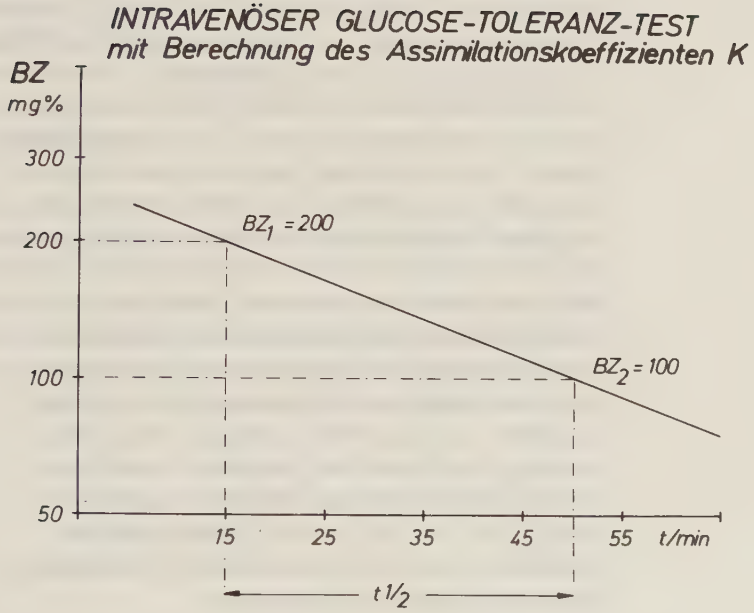

Abb. 1 Berechnung des Assimilations-Koeffizienten K
unter intravenöser Glukosebelastung nach Conrad

2.4. Prinzip, Durchführung und Auswertung des intravenösen Tolbutamid Tests

Sulfonylharnstoffe stimulieren die Betazellen des Pankreas zur Insulinsekretion. Die intravenöse Tolbutamid-Belastung gibt einen Hinweis auf die Insulinreserven der Bauchspeicheldrüse. Für einen Test ist Tolbutamid deshalb geeignet, weil es nach Injektion sehr rasch zu einer relativ hohen Insulinsekretion kommt.

Wir verwendeten bei unseren Patienten 20 ml einer 5 %igen Tolbutamidlösung (Rastinon^{R}), die innerhalb von 2 Minuten nach Blutabnahme zur Bestimmung der Nüchternwerte durch eine Braunüle in die Vena radialis injiziert wurden. Der Beginn der zweiten Minute wurde als Nullpunkt für den Testablauf gewählt. Nach 2, 5, 10, 20, 40 und 60 Minuten nach Testbeginn wurde mit Hilfe einer Einmalspritze jeweils 10 ml Blut abgenommen.

Die Auswertung erfolgte durch die graphische Ermittlung des Trennwertes T_3 nach dem Verfahren von Lange und Knick (50, 51, 52). Die Autoren gehen davon aus, daß das Integral der Fläche, die entsteht, wenn man den Nüchternwert mit dem 60-Minuten-Wert und alle Werte einzeln miteinander verbindet, ein Maß für die Elimination von Glukose aus der Peripherie und somit für die Pankreasfunktion darstellt. Die Verbindungslinie vom Nüchtern- zum 60-Minuten-Wert nennen sie Trennlinie und messen auf semilogarythmischem Papier die Entfernung der ein-

zelnen Blutabnahmepunkte zu dieser Trennlinie. Werte unterhalb der Trennlinie gehen als negativ, darüberliegende als positiv in die darauffolgende Addition ein.

Die Beurteilung des T_3-Wertes ist Tab. 1 zu entnehmen.

In seltenen Fällen kann es nach Tolbutamid-Injektion zu langandauernden Hypoglykämien kommen. Besonders wird dies bei übergewichtigen Patienten mit einem Hyperinsulinismus beschrieben. Bei der Durchführung des Tests wurde deshalb eine hochprozentige Glukoselösung bereitgehalten.

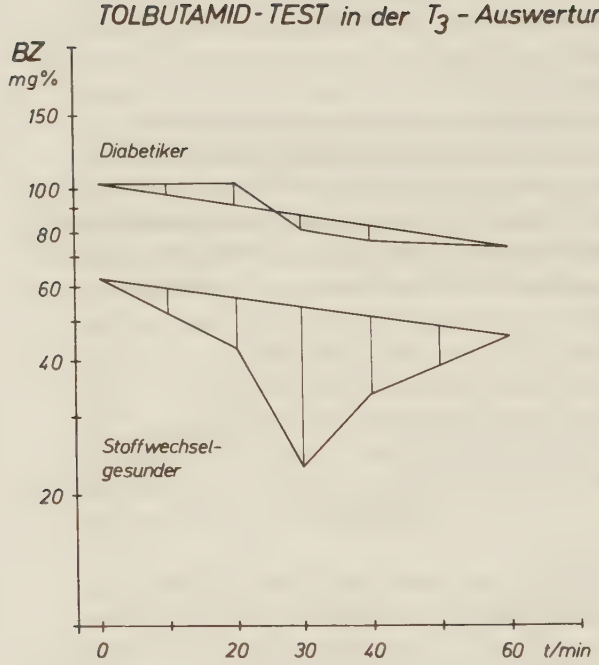

Abb. 2 Tolbutamid-Test in der T_3-Auswertung nach Lange und Knick

2.5. Beurteilungskriterien für die Testergebnisse.

Die Bewertung der Testergebnisse erfolgt gemäß nachstehender Tabelle 1.

Test	normal	fraglich	patholog.
IVGTT intraven. Glucose-toleranz-test	K $\geqq$ 1,21	K = 0,91-1,20	K $\leqq$ 0,90
TOLT intraven. Tolbutamid-Test	T_3 $\leqq$ -1,51	T_3 = entfällt	T_3 $\geqq$ -1,50
OGTT oraler Glucose-Toleranz-Test	BZ $\leqq$ 1.Std. 160,0 2.Std. 120,0 3.Std. 100,0	BZ = 161,0-180,0 121,0-140,0 101,0-110,0	BZ $\geqq$ 181,0 mg% 141,0 111,0

Auswertungsverfahren bei den einzelnen Belastungstests des Glukosestoffwechsels

Tab. 1 Glukosestoffwechselbelastungstests mit Normal- und Grenzwerten in der vorliegenden Auswertung

3. Bestimmung des Blutzuckers

Die Bestimmung des Blutzuckers erfolgte nach der GOD-Perid Methode. Die Glukoseoxydase-Peroxydase-Methode ist ein enzymatisches Verfahren zur Blutzuckerbestimmung. Das Prinzip ist aus der folgenden Abbildung zu erkennen. Die Oxydation von Glukose zu Glukonsäure wird durch Glukose-oxydase katalysiert. Dieser erste Schritt ist spezifisch für Glukose, der zweite Schritt, bei dem das entstandene Wasserstoff-Peroxyd durch Peroxydase einen Farbstoff reduziert, hingegen unspezifisch. Der Wasserstoffdonator kann durch Harnsäure, Ascorbinsäure u.a. verdrängt werden, so daß die so gemessenen Blutzuckerwerte zu niedrig ausfallen können. Eine der gebräuchlichsten Wasserstoffdonaten ist das Benzidin-Derivat 2.2-Azino-Äthylbenzthiazolinsulfonsäure-Diamoniumsalz (ABTS). Dieses Verfahren wird als "GOD-Perid"-Methode bezeichnet und hat auch Eingang in die automatische Blutzucker-bestimmung gefunden. Pathologische Harnsäure- und Kratininspiegel im Serum können bei dieser Methode zu einer Erniedrigung der Blutzucker-konzentration bis zu 10 % führen.

1. D-Glucose + H_2O + O_2 —(Glucoseoxydase)→ D-Gluconsäure + H_2O_2

2. 2 Donator + 2H + H_2O_2 —(Peroxydase)→ 2 Donator + $2H_2O$

Abb.3 Prinzip der Glukoseoxydase-Peroxydase-Methode zur Blutzuckerbestimmung

4. Radioimmunologische Insulinbestimmung

Die Methode wurde von Yalow und Berson 1960 (84) entwickelt und beruht auf der kompetetiven Hemmung der Bindung von radioaktiv markierten Insulin an die Insulin-Antikörper durch das in den Meßproben enthaltene Insulin. Dabei wird eine konstante Menge Insulin-Antikörper mit den zu bestimmenden Plasmaproben und einer kleinen Menge radioaktiv-markierten Insulins inkubiert, die in allen Ansatzröhrchen gleich ist. Endogenes Insulin des Plasmas und markiertes Insulin konkurrieren jetzt um die in begrenzter Zahl vorhandenen Bindungsstellen des Antikörpers. Je mehr endogenes Insulin vorhanden ist, desto weniger markiertes Hormon wird an den Antikörper gebunden. Die Menge des gebundenen markierten Insulins verhält sich deshalb umgekehrt proportional zur Insulinkonzentration in der Probe.

Für die Trennung des an Antikörper gebundenen Insulins wird eine Vielzahl von Methoden beschrieben. Bei der von uns verwendeten Methode, die zurückgeht auf ein von Hales und Randle 1963 (34) veröffentlichtes Verfahren (Abb. 4), wird der Insulin-Insulin-Antikörperkomplex durch einen zweiten Antikörper aus der Lösung gefällt. Sie wird "Doppel-Antikörper-Methode" genannt. Das Präzipitat trennt man durch Filtration, von dem freigebliebenen Insulin und mißt anschließend seine Radioaktivität. Die Insulinkonzentration einer unbekannten Probe wird an einer mit dem bekannten Standardinsulin aufgestellten Eichkurve abgelesen (Abb. 5).

Zur Durchführung der Methode wurden sogenannte

"Insulinimmunoassay-Kits" benutzt[x], die ein Standardinsulin , ein radioaktiv markiertes Insulin und das Insulinbindungsreagens enthalten.

---

[x] Insulin (^{125}J) Radioimmunoassay-Kit
(Fa. Amersham Buchler GmbH & Co KG D 3310 Wenden)

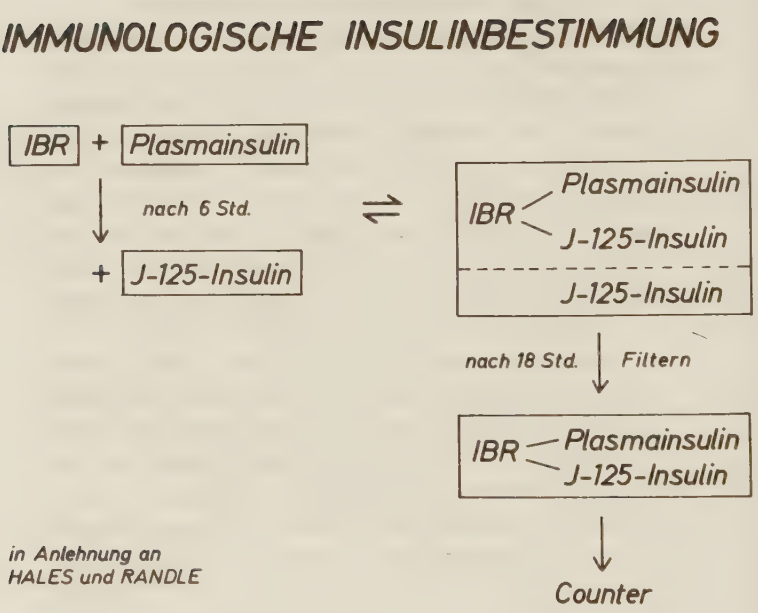

Abb. 4 Radioimmunologische Bestimmung der Serum-Insulinkonzentration (schemat. Zeichnung)

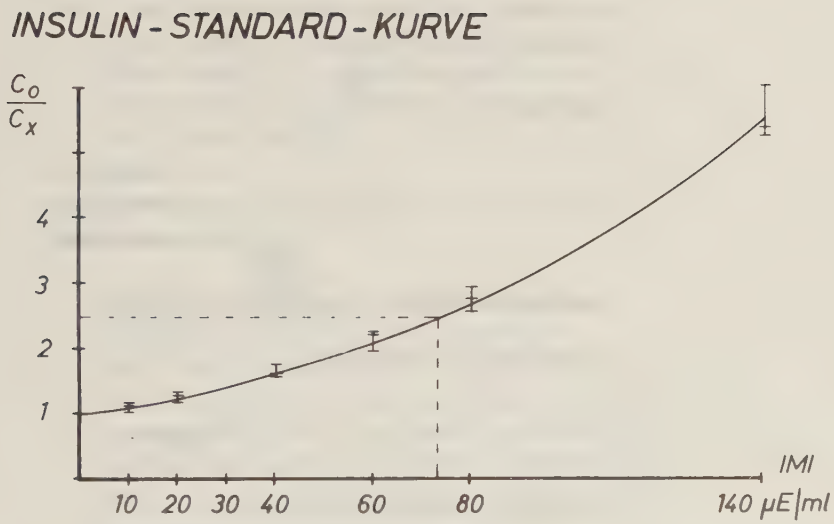

Abb. 5 Standartkurve zur Berechnung der radioimmunologisch bestimmten Insulinwerte

5. Statistische Methoden

Mittelwert, Standardabweichung, Fehler des Mittelwerts und Signifikanz wurden nach den üblichen Formeln berechnet. (74)

Mittelwert: $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n} Xi}{n}$

X_1 = Meßwert
n = Anzahl der Messungen

Standardabweichung: $Se = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (xi - \bar{x})^2}{n - 1}}$

Fehler des Mittelwertes:

$$Sem = \frac{Se}{\sqrt{n}}$$

t-Test für abhängige Stichproben

α: Irrtumswahrscheinlichkeit
($0 \leq \alpha < 100$)

$p = \frac{\alpha}{100}$, bei $p < 0.05$ Signifikanz

C. Ergebnisse

1. Blutzucker- und Serum-Insulinwerte der Glukosestoffwechselbelastungstests 1976

In der folgenden Tab. 2 sind sämtliche Einzelmeßwerte für Glukose und Insulin während der drei Glukose-Toleranz-Tests 1976 wiedergegeben.

2. Vergleich der Testergebnisse der Einzelpersonen 1971 - 1976

In Tab. 3 sind zum Vergleich alle Testergebnisse zu Beginn und am Ende der Verlaufsstudie aufgeführt. Der OGTT wird repräsentiert durch den Blutzuckerwert zum Zeitpunkt 120 min. nach Testbeginn, der, wie vorher erwähnt, besondere Aussagekraft besitzt und durch die Fläche unter der Blutzucker- und Insulinkurve.
Der IVGTT wird durch den Assimilationskoeffizienten K gekennzeichnet und der Trennwert T_3 beschreibt das Ergebnis des TOLT. Leider wurde 1971 in etwa der Hälfte der nachuntersuchten Fälle auf eine Messung des Serum-Insulins verzichtet, zumeist dann, wenn lediglich eine orale Glukose Belastung mit 50 g Glukose durchgeführt wurde, so daß hier ein Vergleich der Insulinsekretion nicht möglich ist.

Pat.	Nr.	Test.	BZ/ IMI	ZEITPUNKT 0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180 min
W.G.	1	OGTT	BZ	63	-	-	-	-	-	-	114	-	-	-	-	115	92	77
			IMI	90,8	-	-	-	-	-	-	103,6	-	-	-	-	73,2	48,6	14,3
		IVGTT	BZ	60	315	255	225	198	-	183	-	138	-	120	100	-	-	-
			IMI	96,7	93,6	46,6	61,8	60,4	-	34,6	-	27,1	-	24,5	11,2	-	-	-
		TOLT	BZ	57	66	58	43	-	43	-	-	-	27	-	-	38	-	-
			IMI	46,1	80,4	61,3	45,4	-	15,9	-	-	-	15,4	-	-	15,6	-	-
O.C.	2	OGTT	BZ	51	-	-	-	-	-	-	108	-	-	-	-	77	90	63
			IMI	4,0	-	-	-	-	-	-	188,9	-	-	-	-	16,9	36,7	27,0
		IVGTT	BZ	76	295	270	230	208	-	172	-	134	-	125	93	-	-	-
			IMI	4,2	73,9	67,4	43,3	39,4	-	29,0	-	25,3	-	21,7	12,3	-	-	-
		TOLT	BZ	66	73	69	60	-	45	-	-	-	35	-	-	50	-	-
			IMI	2,8	108	73,1	42,9	-	20,4	-	-	-	2,0	-	-	3,2	-	-

Tab. 2 Blutzucker- und Seruminsulinwerte der Glukosestoffwechselbelastungstests 1976

Pat.	Nr.	Test	BZ/ IMI	0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180
R.S.	3	OGTT	BZ	81	-	-	-	-	-	-	168	-	-	-	-	231	198	129
			IMI	31,6	-	-	-	-	-	-	151,8	-	-	-	-	162,9	230,6	120,1
		IVGTT	BZ	72	300	222	219	210	-	186	-	165	-	150	144	-	-	-
			IMI	33,7	170,3	151,9	125,2	103,5	-	74,1	-	97,4	-	104,3	84,2	-	-	-
		TOLT	BZ	78	81	72	72	-	60	-	-	-	54	-	-	51	-	-
			IMI	27,8	134,0	172,7	157,4	-	87,5	-	-	-	44,4	-	-	37,7	-	-
F.B.	4	OGTT	BZ	69	-	-	-	-	-	-	198	-	-	-	-	240	105	86
			IMI	19,5	-	-	-	-	-	-	94,5	-	-	-	-	35,6	57,6	51,9
		IVGTT	BZ	93	345	300	258	235	-	215	-	200	-	180	165	-	-	-
			IMI	16,5	35,6	24,5	26,4	28,0	-	26,0	-	21,8	-	28,8	25,6	-	-	-
		TOLT	BZ	78	84	81	81	-	87	-	-	-	66	-	-	60	-	-
			IMI	14,2	53,1	52,9	20,6	-	19,3	-	-	-	16,4	-	-	11,3	-	-

Pat.	Nr.	Test	BZ/ IMI	0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180
M.H.	5	OGTT	BZ	57							180					234	163	85
			IMI	15,0							76,9					101,8	51,9	48,5
		IVGTT	BZ	72	390	366	279	276		231		192		156	135			
			IMI	12,4	37,7	36,9	26,3	45,2		43,1		45,3		74,8	49,2			
		TOLT	BZ	69	66	66	57		46				36			48		
			IMI	16,5	38,8	51,5	49,3		37,0				20,4			21,0		
T.R.	6	OGTT	BZ	69							207					270	171	86
			IMI	24,6							73,7					177,2	259,8	62,4
		IVGTT	BZ	117	390	309	261	294		246		219		216	177			
			IMI	48,5	82,9	80,9	92,1	111,6		123,4		115,8		99,4	99,1			
		TOLT	BZ	101	92	88	87		87				68			60		
			IMI	21,5	92,0	80,1	72,5		54,1				46,3			38,7		

Pat.	Nr.	Test	BZ/ IMI	0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180
H.G.	7	OGTT	BZ	95							155					105	135	118
			IMI	10,4							55,0					21,3	31,2	25,6
		IVGTT	BZ	95	310	253	235	238		195		183		165	140			
			IMI	8,5	22,4	18,0	16,8	16,8		16,4		19,9		18,7	18,3			
		TOLT	BZ	95	102	105	108		85				80			73		
			IMI	2,0	26,8	17,1	10,7		11,0				7,6			9,2		
O.B.	8	OGTT	BZ	78							198					270	219	135
			IMI	31,9							41,7					80,5	112,0	100,7
		IVGTT	BZ	105	318	262	273	260		252		225		210	200			
			IMI	6,33	42,3	22,9	26,6	22,2		23,8		31,9		18,4	13,3			
		TOLT	BZ	88	92	85	92		82				70			66		
			IMI	16,7	18,7	34,7	33,2		22,5				23,3			13,0		

Pat.	Nr.	Test	BZ/ IMI	0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180
J.B.	9	OGTT	BZ	57							128					107	69	95
			IMI	93,5							78,0					25,4	40,3	11,7
		IVGTT	BZ	66	338	225	207	210		165		135		140	112			
			IMI	104,0	64,3	40,3	33,3	31,6		25,9		21,6		17,4	5,4			
		TOLT	BZ	62	60	60	55		50				42			50		
			IMI	42,7	20,0	17,9	17,2		3,5				10,3			4,9		
J.S.	10	OGTT	BZ	54							142					115	60	55
			IMI	8,5							114,6					136,8	16,1	4,9
		IVGTT	BZ	74	322	250	205	178		136		112		93	85			
			IMI	16,4	46,6	99,7	73,7	22,8		48,8		44,1		29,0	0			
		TOLT	BZ	74	82	72	78		55				50			65		
			IMI	13,0	23,8	167,1	91,2		47,5				26,8			21,6		

Pat.	Nr.	Test	BZ/ IMI	0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180
H.A.	11	OGTT	BZ	65							155					185	128	93
			IMI	13,2							103,0					132,8	84,4	49,3
		IVGTT	BZ	60	410	276	234	197		180		138		108	92			
			IMI	14,6	116,3	23,2	90,4	75,7		58,7		43,8		25,3	13,8			
		TOLT	BZ	55	65	60	45		35				50			55		
			IMI	15,6	118,6	66,9	93,9		18,2				14,8			15,7		
H.W.	12	OGTT	BZ	63							147					180	153	144
			IMI	9,1							84,8					88,4	130,2	106,6
		IVGTT	BZ	72	288	273	213	189		159		138		123	114			
			IMI	15,3	81,0	45,7	72,5	44,8		28,5		25,0		29,8	27,9			
		TOLT	BZ	79	82	82	85		70				61			70		
			IMI	18,5	105,5	107,8	77,2		44,1				29,8			27,9		

Pat.	Nr.	Test	BZ/ IMI	0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180
J.P.	13	OGTT	BZ	60							135					185	171	108
			IMI	10,3							63,0					98,7	148,3	66,8
		IVGTT	BZ	60	294	237	210	186		174		147		138	132			
			IMI	6,5	63,0	39,3	30,4	30,4		29,6		28,6		33,0	33,8			
		TOLT	BZ	61	65	63	57		57				50			54		
			IMI	8,2	63,5	43,9	26,9		22,0				12,8			12,4		
E.Z.	14	OGTT	BZ	93							168					170	130	88
			IMI	87,5							300,0					259,0	197,1	56,5
		IVGTT	BZ	66	183	180	183	180		141		126		108		93		
			IMI	23,0	86,7	81,3	129,5	74,1		65,7		57,0		49,0		48,0		
		TOLT	BZ	84	87	84	78		69				60			63		
			IMI	34,9	175,9	143,9	125,0		97,2				51,4			43,0		

Pat.	Nr.	Test	Bz/ IMI	0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180
K.W.	15	OGTT	Bz	85								100				150	117	82
			IMI	22,1								200,0				180,0	170.0	85,2
		IVGTT	BZ	82	186	177	185	142		140		115		130	118			
			IMI	20,4	75,5	170,0	160,0	160,0		130,5		115,6		110,9	86,7			
		TOLT	BZ	85	90	146	81		61				44			41		
			IMI	21,2	200,0	180,0	180,0		160,0				63,6			37,5		
G.S.	16	OGTT	BZ	56							98					87	94	86
			IMI	16,9							192,7					144,9	71,4	75,8
		IVGTT	BZ	90	327	297	242	235		203		195		174	156			
			IMI	11,5	51,0	65,8	60,8	68,6		76,9		70,4		70,4	63,8			
		TOLT	BZ	66	65	69	68		69				42			45		
			IMI	19,7	107,1	138,4	138,5		72,2				28,4			25,3		

Pat.	Nr.	Test	BZ/ IMI	0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180
M.K.	17	OGTT	BZ	78							135					237	245	186
			IMI	40,6							57,5					103,6	200,0	230,0
		IVGTT	BZ	79	336	327	315	285		255		231		231	186			
			IMI	49,6	79,6	111,2	101,9	93,4		91,9				85,4	70,6			
		TOLT	BZ	73	72	78	68		59				47			38		
			IMI	49,1	113,5	116,6	97,6		78,5				68,2			52,9		
A.T.	18	OGTT	BZ	70							180					197	123	117
			IMI	7,2							51,2					61,0	41,5	48,6
		IVGTT	BZ	75	294	276	260	246		210		189		157	147			
			IMI	4,6	16,7	16,7	14,3	18,9		16,6		17,5		16,6	17,3			
		TOLT	BZ	82	84	84	80		76				56			47		
			IMI	7,6	17,6	27,4	28,0		25,2				16,3			8,6		

Pat.	Nr.	Test	BZ/ IMI	0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180
H.D.	19	OGTT	BZ	66							160					162	100	114
			IMI	11,9							98,9					167,2	82,9	51,9
		IVGTT	BZ	66	310	225	246	230		210		186		177	165			
			IMI	6,1	46,3	38,0	35,1	36,0		29,5		22,8		20,4	22,2			
		TOLT	BZ	87	88	84	84		60				37			54		
			IMI	12,4	109,4	110,6	98,5		72,7				24,6			14,7		
K.F.	20	OGTT	BZ	78							156					138	123	123
			IMI	11,6							122,4					148,5	157,5	51,8
		IVGTT	BZ	73	246	246	230	222		195		186		162	156			
			IMI	16,9	16,4	94,7	104,0	59,4		48,8		32,7		27,1	46,6			
		TOLT	BZ	80	88	85	60		60				51			69		
			IMI	43,7	10,6	143,9	112,7		61,1				42,3			21,7		

Pat.	Nr.	Test	BZ/ IMI	0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180
H.H.	21	OGTT	BZ	138							300					370	490	480
			IMI	4,1							8,9					14,3	19,0	14,7
		IVGTT	BZ	70	550	240	290	263		270		248		230	216			
			IMI	0	0	0	0	0		0		0		0	0			
		TOLT	BZ	111	117	117	114		108				87			78		
			IMI	7,4	9,9	9,3	8,3		7,4				8,0			6,3		
R.P.	22	OGTT	BZ	66							144					169	161	129
			IMI	26,8							31,2					296,8	265,0	57,1
		IVGTT	BZ	86	330	270	240	228		195		178		165	132			
			IMI	37,6	159,7	108,9	126,8	122,6		107,1		101,5		91,9	82,8			
		TOLT	BZ	66	73	72	65		68				50			48		
			IMI	23,7	23,7	29,6	39,4		25,6				49,4			27,3		

Pat.	Nr.	Test	BZ/ IMI	0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180
E.P.	23	OGTT	BZ	72							158					218	220	160
			IMI	0							6,27					20,9	58,1	69,8
		IVGTT	BZ	70	300	255	180	225		200		183		170	156			
			IMI	14,9	34,2	24,2	24,8	25,6		26,7		32,3		35,6	43,1			
		TOLT	BZ	97	75	81	72		67				61			51		
			IMI	11,1	46,3	38,7	37,3		40,3				35,3			27,7		
R.S.	24	OGTT	BZ	170							225					213	118	107
			IMI	44,3							78,5					98,3	70,9	77,1
		IVGTT	BZ	147	408	327	290	258		230		198		177	152			
			IMI	21,9	31,6	31,6	51,4	41,7		39,4		37,2		29,0	20,5			
		TOLT	BZ	210	230	220	215		200				140			105		
			IMI	40,0	119,3	96,9	80,2		81,9				46,8			46,7		
G.C.	25	OGTT	BZ	75							140					200	140	132
			IMI	10,1							56,8					62,0	25,7	48,9
		IVGTT	BZ	76	345	270	246	230		192		177		162	144			
			IMI	5,5	80,0	45,2	33,9	28,9		22,6		23,2		18,5	21,3			
		TOLT	BZ	72	70	72	75		62				42			70		
			IMI	9,2	132,8	101,0	49,3		25,5				9,1			5,8		

Pat.	Nr.	Test	BZ/ IMI	0	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45	55	60	120	180
K.H.	26	OGTT	BZ	122							233					295	255	105
			IMI	37,7							123,1					208,6	180,0	62,1
		IVGTT	BZ	110	340	270	252	243		234		213		200	183			
			IMI	25,2	34,9	38,9	56,4	60,2		38,4		41,2		47,7	49,5			
		TOLT	BZ	158	125	140	117		110				98			110		
			IMI	59,8	148,1	197,1	158,4		133,5				86,5			86,1		
H.S.	27	OGTT	BZ	62							102					100	92	62
			IMI	0							7,28					12,4	7,4	8,8
		IVGTT	BZ	72	222	255	240	200		135		165		156	135			
			IMI	0	5,9	10,1	4,0	0		0		3,2		3,8	3,1			
		TOLT	BZ	87	90	90	84		72				60			58		
			IMI	0	16,5	9,2	7,2		6,5				3,5			0		

Blutzuckerangaben in mg %

Seruminsulinkonzentrationen in /uE/ml

1976

Pat.	Nr.	OGTT Glucose (mg%) 120 min.	OGTT Glucose (mg%) Flä (0,30 min.)	OGTT Insulin (uE/ml) Flä (0,30 min.)	IVGTT K	TOLT T 3
W.G.	1	92	16620	10461	2,39	- 5,50
O.C.	2	90	13440	4146	2,24	- 5,40
R.S.	3	198	32040	28161	1,03	- 1,40
F.B.	4	105	25350	7734	1,33	+ 1,30
M.H.	5	163	28080	11127	2,10	- 5,30
T.R.	6	171	31110	28830	1,14	- 0,20
H.G.	7	135	20790	4230	1,26	+ 0,50
O.B.	8	219	35730	15528	0,66	+ 0,40
J.B.	9	69	15120	7098	1,36	- 2,90
J.S.	10	60	13770	9576	2,31	- 3,50
H.A.	11	128	23520	14907	2,24	- 4,20
H.W.	12	153	26190	16587	1,51	- 1,51
J.P.	13	171	26400	17133	1,24	- 1,20
E.Z.	14	130	23430	31686	1,41	- 1,70
K.W.	15	117	21030	24219	1,12	- 1,40
G.S.	16	94	15120	15753	1,31	- 0,10
M.K.	17	245	36840	26334	1,02	+ 0,20
A.T.	18	123	24810	7824	1,33	+ 1,00
H.D.	19	100	21120	16920	1,08	- 5,10
K.F.	20	123	21690	20262	0,95	- 5,10
H.H.	21	490	70140	2556	0,70	+ 0,60
R.P.	22	161	25650	36222	1,36	+ 0,40
E.P.	23	220	33240	6837	0,87	- 1,90
R.S.	24	118	28170	13794	1,51	+ 0,21
G.C.	25	140	26610	7032	1,30	- 5,00
K.H.	26	255	39810	26310	0,71	- 3,90
H.S.	27	92	15240	1455	1,26	- 1,10

Tab. 3 Testergebnisse der Einzelpersonen (1976)

1971

OGTT			IVGTT	TOLT
Glucose (mg%) 120 min.	Flä (o,30 min.)	Insulin (uE/ml) Flä (o,30 min.)	K	T 3
68	13560	10920	1,07	- 1,50
82	13500	16185	1,55	- 3,35
100	17040	12240	0,65	- 1,20
102	18120	17505	0,58	- 0,40
68 *	13140*	7560*	1,38	- 1,95
116	21900	19980	1,69	± 0
90	18780	8655	1,61	- 1,45
144	28980	17015	0,66	+ 0,20
104	17040	14970	1,98	- 3,00
156	21900	15525	1,02	- 6,85
106	17880	7065	2,1	- 4,45
108*	16740*	-	1,03	- 1,30
68*	12840*	-	1,16	- 1,37
96*	15960*	-	1,08	+ 0,45
78*	14640*	-	1,17	- 3,35
100	18120	-	1,20	- 1,80
124*	20640*	-	0,77	- 1,85
128*	22020*	-	1,60	± 0
84*	21120*	-	1,92	- 4,10
68*	19440*	-	1,15	- 0,95
132*	23040*	-	0,81	- 0,30
76	14760	-	1,10	- 2,65
66*	12780*	-	1,03	- 1,55
102	18300	9045	0,79	+ 0,15
112	18360	14460	1,73	- 1,95
46*	-	-	1,73	- 4,75
78	15640	5685	1,54	- 2,95

Tab. 3 Testergebnisse der Einzelpersonen (1971)

* bei 50 g Glucosebelastung

3. Gegenüberstellung der Leberwerte, des Gewichts, des Alkoholkonsums und der Leberhistologie (1971-1976)

In der folgenden sogenannten Masters-Tabelle Tab. 4) sind die charakteristischen Veränderungen in den laborchemischen Leberwerten, des Gewichts, des Alkoholkonsums und der Leberhistologie , beruhend auf einer Leberblindpunktion nach MENGHINI, dargestellt. An herausragenden histologischen Befunden fallen die drei Fälle von Entwicklung einer Lebercirrhose und die Entstehung einer Fettleberhepatitis bei einem Patienten auf. Im übrigen zeigt die Übersicht die vielfältigen Entwicklungsmöglichkeiten für Patienten mit Leberzellverfettung.

	Name	Alter	GOT	GPT	LDH	Bil	Chol	Brocca	Alk	Histol.
1.	W.G.	36 ♂	50	29	248	1,47	-	99	+	x
		41	8	8	135	0,5	215	105	-	-
2.	O.C.	33 ♂	44	85	216	1,02	242	103	-	x ger.Siderose
		38	6	10	150	0,85	216	103	-	x ger. "
3.	R.S.	46 ♂	46	54	163	1,14	265	134	-	xxx ger.port.Fibr
		51	16	18	145	0,9	225	133	-	xxx Fettleberhepat
4.	F.B.	30 ♂	20	23	243	0,45	231	106	+	xx port.introl.Fi
		36	11	14	160	0,5	215	104	+	x
5.	M.H.	34 ♀	13	15	109	1,65	218	117	-	x Sid.
		39	4	6	155	0,8	185	109	-	x Sid.
6.	T.R.	45 ♂	17	25	177	0,45	273	112	+	xx verm. Infilt.
		51	4	4	200	0,6	235	97	+	xx
7.	H.G.	40 ♂	7	7	109	0,65	183	105	+	x Sid. port.Fibr.
		45	5	8	215	0,4	175	110	+	x ger.port.Fibr.
8.	O.B.	62 ♂	20	25	83	0,55	221	96	+	xxx mäss.Sid.
		67	21	17	110	0,9	255	98	+	-
9.	J.B.	34 ♂	63	31	82	0,55	275	75	+	xxx port.intral.F
		39	12	6	160	0,7	175	103	-	-
10.	J.S.	23 ♂	66	44	203	0,4	191	120	+	xxx port.Fibr.
		28	11	17	170	0,5	-	112	-	xxx
11.	H.A.	30 ♂	12	3	163	0,75	272	98	+	xx mes.Reak.Port.
		35	12	-	150	0,7	280	102	-	- Fibr.
12.	H.W.	31 ♀	8	7	270	0,35	143	112	-	x
		37	7	7	155	0,9	135	112	-	-
13.	J.P.	23 ♂	54	48	163	0,79	365	106	+	xxx
		29	16	24	195	0,9	175	102	+	-
14.	E.Z.	23 ♂	46	110	243	0,45	245	150	-	xx intralob.Fibr.
		28	13	20	130	0,7	195	140	-	xx port.Fibr.Sid.
15.	K.W.	22 ♂	12	15	109	0,74	-	114	-	xxx leich.Fibr.
		28	11	14	115	0,4	195	140	-	-
16.	G.S.	36 ♂	27	27	82	1,15	232	137	-	xxx leich.port.Fi
		42	12	10	150	1,02	195	130	-	xx
17.	M.K.	50 ♀	15	18	163	0,7	360	109	-	xxx ger.mes.Reak.
		55	10	7	220	0,8	270	112	-	xx
18.	A.T.	47 ♀	34	31	-	1,2	-	111	-	x port.Fibr.
		52	40	29	180	1,5	270	111	-	x ger.port.Fibr.
19.	H.D.	40 ♀	88	23	200	0,51	233	119	+	x Inf.gerip.Feld.
		47	6	5	170	0,3	220	130	+	- Fibros
20.	K.F.	33 ♂	30	32	136	0,45	261	118	-	xxx intral.Fibr.
		38	12	9	180	0,6	190	115	-	-

Name		Alter	GOT	GPT	LDH	Bil	Chol	Brocca	Alk	Histol.
21.	H.H.	36 ♂	5	12	243	1,25	212	59	+	xxx intral.Fibr
		42	75	22	160	1,0	170	60	+	Lebercirrhose
22.	R.P.	48 ♀	34	52	243	0,74	200	139	-	x port.Fibr.
		54	26	22	150	0,7	200	140	-	Lebercirrhose
23.	E.P.	63 ♀	27	32	163	1,02	228	99	+	x chr.entz.Proz
		68	41	27	190	2,0	140	100	+	Lebercirrhose
24.	R.S.	35 ♂	13	8	162	0,46	-	115	-	x leich.port. Fibr.
		41	8	11	110	0,4	300	125	-	-
25.	G.C.	30 ♂		lipämisch			410	133	+	xxx leich.Sid.
		36	14	18	135	0,9	195	135	+	xxx intra.Fi
26.	K.H.	38 ♂	25	29	100	0,28	345	98	+	xx entz.Infiltr
		45	40	27	170	1,3	215	147!	+	- Einzelzelln
27.	H.S.	33 ♂	12	7	109	0,8	162	99	+	x beg.mes.Reak.
		38	13	13	135	0,7	170	100	-	-

Tab. 4 Leberwerte, Gewicht, Alkoholkonsum und Leberhistologie (1971-1976)

4. Glukosestoffwechselbelastungstests im Vergleich (1971 - 1976)

4.1. Veränderungen beim oralen Glukose-Toleranz-Test (1971 - 1976)

Abb. 6 und 7 zeigen die Glukose Toleranz in den unterschiedlichen Gruppen (Einzelwerte in Tab. 5).

Es fällt auf, daß die Nüchternblutzucker-werte in fast allen Gruppen eng zusammen liegen und keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen. Diese treten erst im weiteren Verlauf des Tests auf. Mit Ausnahme der Gruppe Alkoholabusus/ Adipositas und der Stoffwechselgesunden weisen alle Gruppierungen statistisch signifikante Verschlechterungen der Glukose-toleranz zu allen Zeitpunkten des Tests auf.

Noch deutlicher werden die Ergebnisse, wenn man in die Betrachtung die Unterteilung in Patienten mit und ohne Risikofaktoren einbezieht. (siehe Abb. 8, Einzelwerte in Tab. 6) Dabei zeigen die Stoffwechselgesunden ohne Risikofaktoren eine deutlich ($p < 0.01$) signifikante Verbesserung des Nüchternblut-zuckers. Sonst zeigen sich vor Testbeginn keine Unterschiede, diese treten jedoch im Test umso deutlich zu Tage. Adipöse und latente Diabetiker ohne Risikofaktoren zeigen

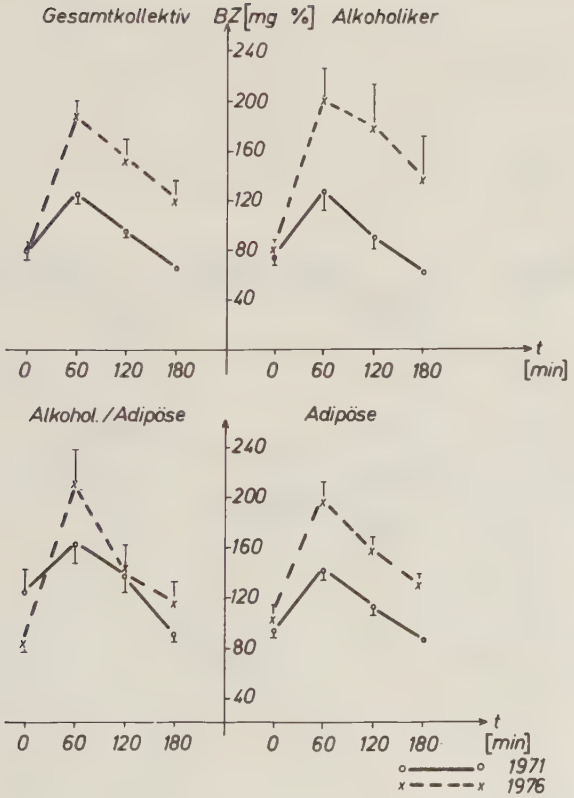

Abb. 6 Verlauf der Blutzuckerkurve während des OGTT beim Gesamtkollektiv, bei Alkoholikern, bei Alkohol./ Adipösen und bei Adipösen (1971-1976)

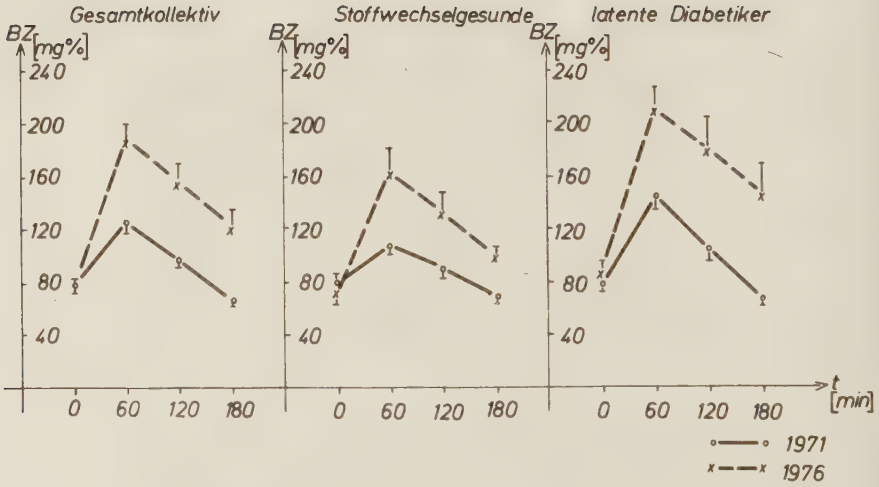

Abb. 7 Verlauf der Blutzuckerkurve während des OGTT beim Gesamtkollektiv, bei Stoffwechselgesunden und bei latenten Diabetikern (1971-1976)

OGGT (min)

Grp	Zeit	0	SEM	60	SEM	120	SEM	180	SEM
1	71	77,48	4,37	125,19	7,42	96,37	5,07	66,15	2,48
	76	77,52	5,20	185,93	13,53^{xxx}	154,15	16,27^{xx}	120,19	15,02^{xx}
2	71	73,82	6,47	124,55	15,66	91,27	8,99	63,00	2,91
	76	80,09	8,15	199,09	26,98^{x}	179,64	36,07^{x}	138,09	35,15
3	71	72,60	3,62	121,40	8,18	92,40	6,15	67,00	4,22
	76	81,90	10,52	176,90	14,27^{x}	138,00	9,59^{xx}	109,00	7,12^{xxx}
4	71	104,50	18,63	142,00	13,71	117,00	14,82	71,50	8,26
	76	66,00	4,42	186,75	32,75	117,75	24,12	96,75	16,83
5	71	77,38	7,95	105,38	6,37	88,92	7,58	67,17	4,03
	76	68,31	5,18	161,46	17,92^{x}	129,92	15,99	97,00	8,48^{x}
6	71	77,57	4,42	143,57	11,10	103,29	6,50	65,29	3,16
	76	86,07	8,35	208,64	18,66^{xx}	176,64	26,84^{xx}	141,71	27,11^{x}

x = $p < 0,05$

xx = $p < 0,01$

xxx = $p < 0,001$

Glucosewerte beim OGTT in mg %

Tab. 5 Blutzuckerwerte während des OGTT in den einzelnen Gruppen (1971-1976) (Tab. zu Abb.6 u. Abb.7)

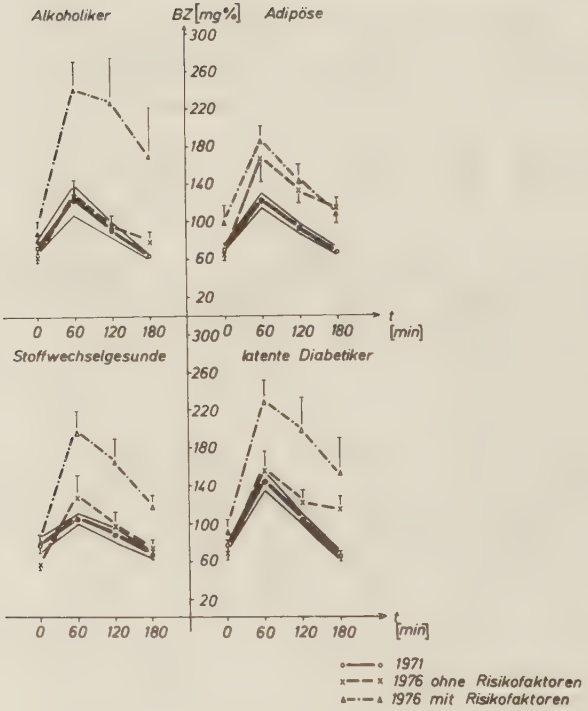

Abb. 8 Verlauf der Blutzuckerkurve während des OGTT bei Alkoholikern, Adipösen, Stoffwechselgesunden und latenten Diabetikern unter Einbeziehung der Risikofaktoren (1971-1976)

OGTT (min)

Grp	Zeit	0	SEM	60	SEM	120	SEM	180	SEM
2	71	73,82	6,47	124,55	15,66	91,27	8,99	63,00	2,91
	76 a	61,75	1,70	126,75	19,66	95,25	12,19	81,75	7,72
	b	90,57	11,08	240,43	31,83^{x}	227,86	47,95^{x}	170,29	52,38
3	71	72,60	3,62	121,40	8,18	92,40	6,15	67,00	4,22
	76 a	64,80	4,14	167,20	25,30	131,20	12,26	111,00	11,34^{x}
	b	99,00	18,28	186,60	15,16^{xx}	144,80	15,50^{x}	107,00	9,88^{x}
5	71	77,38	7,95	105,38	6,37	88,92	7,58	67,17	4,03
	76 a	57,43	1,78^{xx}	129,29	21,90	99,43	13,37	77,00	6,23
	b	81,00	8,69	199,00	21,79^{x}	165,50	24,69^{x}	120,33	10,85^{x}
6	71	77,57	4,42	143,57	11,10	103,29	6,50	65,29	3,16
	76 a	68,50	3,57	157,50	18,83	122,75	12,45	115,25	14,00^{x}
	b	93,10	10,95	229,10	22,23^{xx}	198,20	35,44^{x}	152,30	37,64^{x}

x = $p < 0,05$ gegenüber den Werten der selben Versuchspersonen 71
xx = $p < 0,01$
xxx = $p < 0,001$

Glucosewerte beim OGTT in mg%

Tab. 6 Blutzuckerwerte während des OGTT in den einzelnen Gruppen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (Tab. zu Abb. 8) (1971-1976)

lediglich eine signifikante Blutzuckererhöhung zum Zeitpunkt drei Stunden nach Testbeginn, ansonsten ließ sich kein statistisch nachweisbarer Unterschied zu den Testergebnissen von 1971 sichern. In den Gruppen mit Risikofaktoren war mit einer Ausnahme (der 3 h-Wert bei Alkoholikern) eine signifikante Verschlechterung der Glukose Toleranz zu allen Zeitpunkten des Tests festzustellen.

4.2. Unterschiede im intravenösen Tolbutamid Test (1971 - 1976)

In den Abb. 9 und 10 wurden Patienten mit Ergebnissen innerhalb von o.25 Einheiten jeweils zusammengefaßt, d.h. Patienten mit beispielsweise T_3-Werten von -1,1 und - 1,2 stellen sich zusammen dar.

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, so ist festzustellen, daß 1976 der T_3-Wert weniger einheitlich und zu positiveren Werten verschoben ist.

In der Gruppe der Alkoholiker trennen sich zwar die Untergruppen ohne und mit Risikofaktoren voneinander, zeigen andererseits jedoch auch einen breiten Überlappungsbereich. Die T_3-Werte der Adipösen ohne Risikofaktoren teilen sich in zwei Bereiche auf. Bei 2 Patienten sind sie deutlich besser geworden,

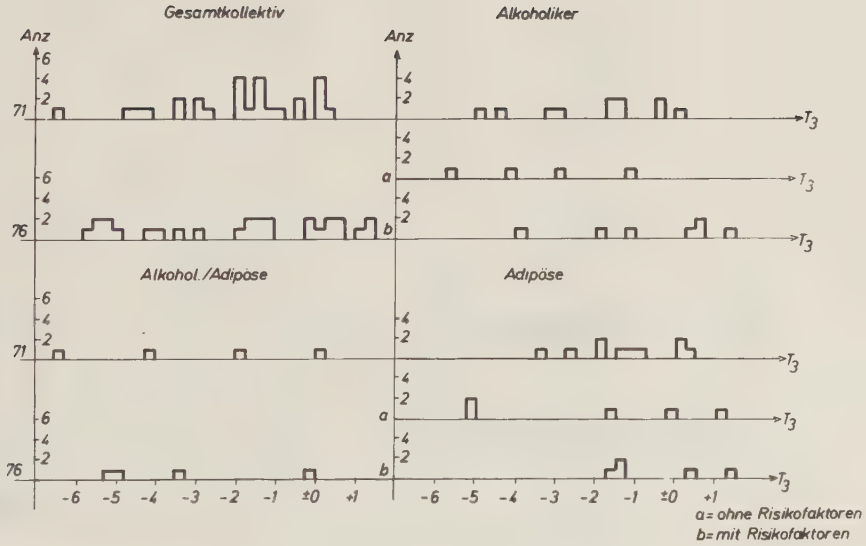

Abb. 9 Verteilung der T_3-Werte des TOLT für das Gesamtkollektiv, die Alkoholiker, die Alkohol./Adipösen und die Adipösen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976)

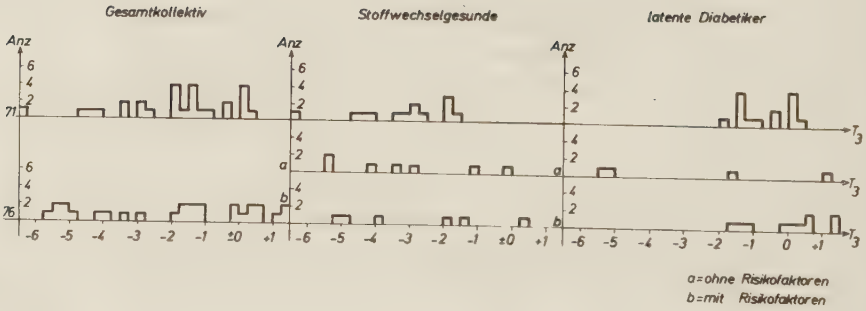

Abb. 10 Verteilung der T_3-Werte des TOLT für das Gesamtkollektiv, die Stoffwechselgesunden und die latenten Diabetiker mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976)

Grp	Zeit	T3-Wert	SEM	K-Wert	SEM
1	71	- 1,93	0,337	1,26	0,083
	76	- 1,85	0,461	1,36	0,095
2	71	- 1,96	0,494	1,30	0,158
	76	- 1,63	0,682	1,27	0,175
	a	- 3,42	0,939	1,81	0,292
	b	- 0,60	0,694 c	0,97	0,113
3	71	- 1,26	0,389	1,11	0,085
	76	- 1,30	0,759	1,36	0,102 a
	a	- 2,21	1,286	1,44	0,188
	b	- 0,40	0,727	1,29	0,091 b
4	71	- 3,23	1,468	1,59	0,197
	76	- 3,45	1,143	1,46	0,288
5	71	- 3,28	0,410	1,50	0,104
	76	- 3,03	0,562	1,48	0,152
	a	- 3,21	0,763	1,83	0,186
	b	- 2,82	0,901	1,07	0,102
6	71	- 0,68	0,206	1,05	0,099
	76	- 0,75	0,597	1,25	0,113
	a	- 2,79	1,543	1,55	0,305
	b	+ 0,06	0,383	1,13	0,089

a) p = 0,0516
b) p = 0,0564
c) p = 0,0503

Tab. 7 Ergebnisse des intravenösen Tolbutamid Tests für die einzelnen Gruppen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976) (Tab. zu Abb. 9 und Abb. 10)

Tab. 8 Ergebnisse des intravenösen Glucose Toleranz Tests für die einzelnen Gruppen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976) (Tab. zu Abb. 11 und Abb. 12)

während sie bei den anderen in demselben Gebiet wie die T_3-Werte der Personen mit Risikofaktoren liegen.

Was die Gruppe Alkoholabusus/Adipositas betrifft, so läßt sich auf Grund der geringen Anzahl (n = 4) keine Aussage machen.

Von den Probanten, die 1971 stoffwechselgesund waren, zeigten vier pathologische T_3-Werte, von denen zwei mit Risikofaktoren belastet waren.

Von den 1971 als latente Diabetiker eingestuften Patienten zeigten 3 von 4 Personen ohne Risikofaktoren und einer von 9 Probanten mit Risikofaktoren normale T_3-Werte.

Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich wie aus Tab. 7 ersichtlich nicht sichern.

4.3. Entwicklungen beim intravenösen Glukose Toleranz Test (1971 - 1976)

Abb. 11 und 12 zeigen die Ergebnisse des intravenösen Glukose Toleranz Tests. Es wurden K-Werte innerhalb von 1/10 Einheiten zusammengefaßt. (Beispiel: K-Werte von 1,21 und 1,29 stellen sich zusammen dar).

Auch hier lassen sich ebenso wie beim intravenösen Tolbutamid Test keine statistisch signifikanten Aussagen machen (siehe Tab. 8).

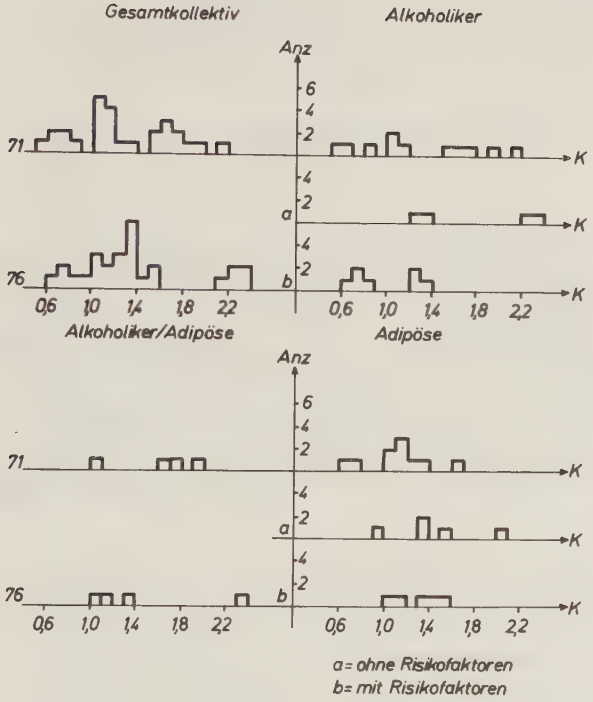

Abb. 11 Verteilung der K-Werte des IVGTT für das Gesamtkollektiv, die Alkoholiker, die Alkohol./Adipösen und die Adipösen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976)

Abb. 12 Verteilung der K-Werte des IVGTT für das Gesamtkollektiv, die Stoffwechselgesunden und die latenten Diabetiker mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976)

Tendenzen innerhalb der einzelnen Gruppen lassen sich bei den Alkoholikern und den Stoffwechselgesunden feststellen. In beiden Fällen zeigen Personen ohne Risikofaktoren keine pathologischen K-Werte, während dies für diejenigen mit Risikofaktoren zum Teil der Fall ist.

5. Veränderung der Insulinsekretion im oralen Glukose Toleranz Test (1971 - 1976)

In den Abb. 13,14 und 15 wurde der Verlauf des Serum-Insulins während des OGTT dargestellt . Tab. 9 zeigt die Einzelwerte für die einzelnen Gruppen. Da für 13 der 27 nachuntersuchten Patienten keine Insulinwerte von 1971 vorliegen, ließen sich nur wenig statistisch signifikante Veränderungen finden (siehe Tab. 9). Die Ergebnisse werden deshalb als Tendenzen interpretiert.

Nüchtern stellen sich innerhalb der verschiedenen Gruppen kaum Unterschiede dar, diese werden erst im Verlauf des Tests deutlich. Während sich bei den Alkoholikern die Gesamtinsulinausschüttung verringerte, erhöhte sich diese bei den Adipösen; ansonsten blieb die Gesamtmenge nahezu gleich. Unterschiede traten auch im Sekretionsmuster auf, so zeigte 1976 die Sekretionskurve bei den Alkoholikern und latenten Diabetikern einen protrahierten Verlauf, wobei die maximale Insulinsekretion 2 h nach Testbeginn erfolgte. Genau der umgekehrte Fall lag bei den Adipösen vor. In den anderen Gruppen blieb der Kurvenverlauf erhalten. Deutlichere Differenzen werden bei der

Einbeziehung der Risikofaktoren in die Betrachtung deutlich. Jetzt zeigt sich, daß die Gesamtmenge an sezerniertem Insulin in den Untergruppen ohne Risikofaktoren bei Alkoholikern, Stoffwechselgesunden und latenten Diabetikern abgenommen hat, während sie bei den Adipösen nur gering zunahm. Das Sekretionsmuster war bei diesen Patienten mit Ausnahme der latenten Diabetiker, die eine Stagnation der Sekretion zwischen 1 und 2 h nach Testbeginn zeigten, normal. In der Untergruppe mit Risikofaktoren zeigten sich außer bei den Alkoholikern erhöhte Gesamtinsulinwerte und bei Alkoholikern und latenten Diabetikern der typisch protrahierte Verlauf der Sekretionskurve. Adipöse und Stoffwechselgesunde zeigten den Übergewichtige kennzeichnenden Kurvenverlauf.

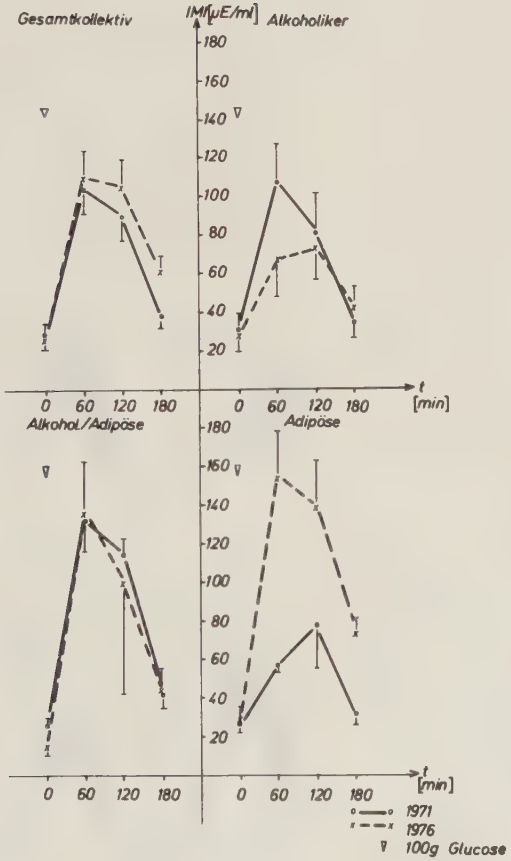

Abb. 13 Seruminsulinkurve beim OGTT für das Gesamtkollektiv, die Alkoholiker, die Alkohol./Adipösen und die Adipösen (1971-1976)

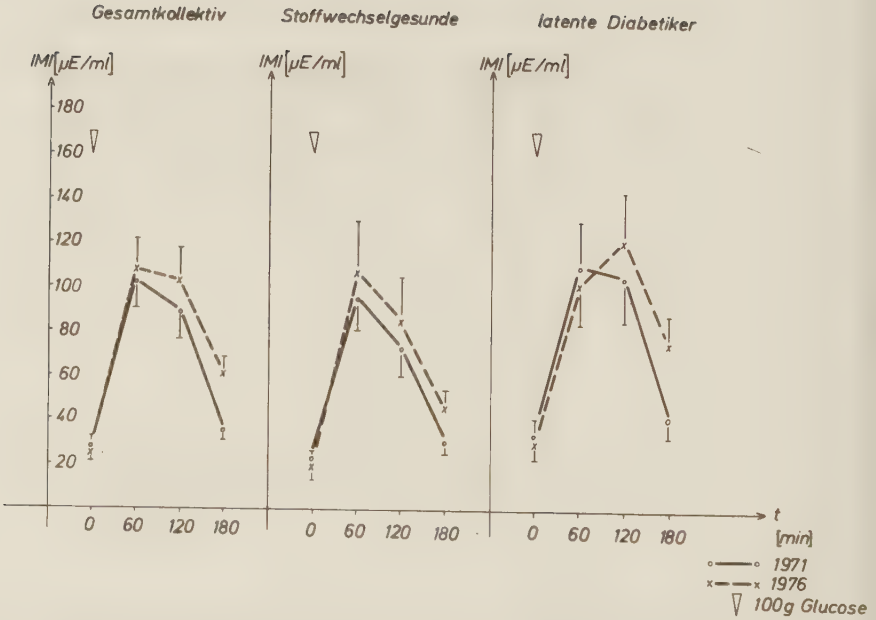

Abb. 14 Seruminsulinkurven beim OGTT für das Gesamtkollektiv, die Stoffwechselgesunden und die latenten Diabetiker (1971-1976)

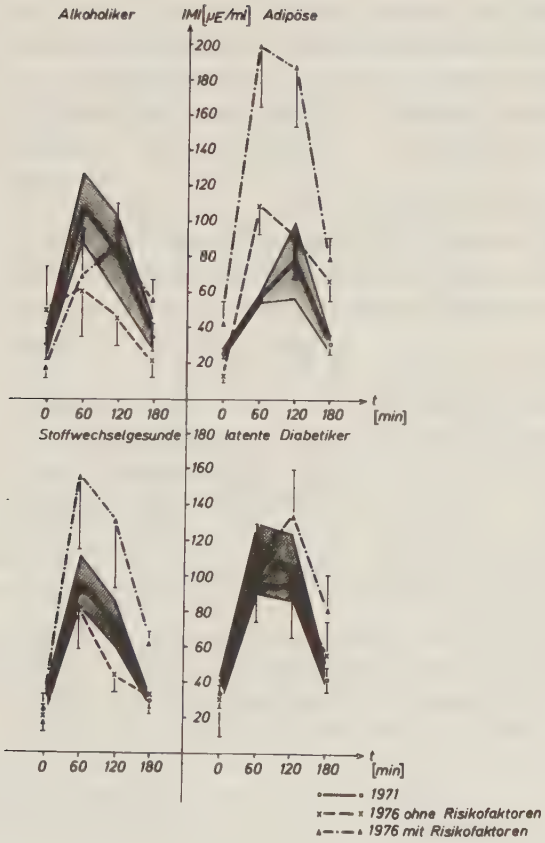

Abb. 15 Seruminsulinkurven beim OGTT für die Alkoholiker, Adipösen, Stoffwechselgesunden und latenten Diabetiker mit Berücksichtigung der Risikofaktoren (1971-1976)

Grp	Zeit	0	SEM	60	SEM	120	SEM	180	SEM
1	71	28,54	4,444	102,36	12,22	88,25	11,970	35,04	4,132
	76	25,31	5,078	108,48	14,608	103,49	15,147	60,29	8,671
2	71	30,00	8,887	106,79	19,596	79,93	21,621	33,79	7,714
	76	28,33	10,173	65,79	18,654	71,53	16,472	43,25	9,132
	a	49,40	24,832	60,95	27,285	45,17	15,814	21,03	9,492
	b	16,29	5,331	68,56	26,366 X	86,59	23,136	55,94	10,899
3	71	25,17	2,351	55,83	2,088	76,67	21,835	30,33	5,548
	76	27,21	7,601	154,16	23,820	138,61	24,793	72,70	7,953
	a	11,96	1,797	108,92	16,777	90,50	22,717	66,22	11,294
	b	42,46	11,853	199,40	35,333	186,72	33,057	79,18	11,665
4	71	25,50	3,819 X	131,33	15,301	113,17	9,135	40,67	5,988
	76	13,77	3,675	135,80	26,057	98,13	56,516	42,03	12,709
5	71	23,86	3,158	95,29	15,299	72,07	12,759	29,29	3,805
	76	19,99	6,789	115,88	24,080	83,84	21,070	46,21	7,174
	a	21,60	12,198	81,57	22,999	44,03	10,500	32,26	9,978
	b	18,12	5,484	155,92	40,98	130,28	36,784	62,48	5,466
6	71	33,21	8,266	109,43	19,909	104,43	19,257	40,79	6,963
	76	30,25	7,487	101,61	17,847	121,73	21,242	73,36	14,785
	a	29,67	20,395	92,77	19,402	94,45	29,097	55,33	19,083
	b	30,48	7,608	105,14	24,271	132,64	27,447	80,58	19,319

X = $p < 0,05$

Seruminsulinwerte beim OGTT in uE/ml (1971-1976) (Tab. zu Abb. 13,14,15)

Tab. 9 Serum-Insulinwerte beim OGTT für die einzelnen Gruppen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren

6. Testergebnisse der neuentdeckten manifesten Diabetiker (1971 - 1976)

In Tab. 10 sind die Testergebnisse der bei der Nachuntersuchung entdeckten manifesten Diabetiker zusammengefaßt. Als Merkmal des manifesten Diabetes mellitus wurde ein Nüchternblutzuckerspiegel von über 100 mg % in mindestens 2 Tests gewertet.
Der Patient K.H. stammt aus der Gruppe der 1971 Stoffwechselgesunden. Die anderen galten 1971 als latente Diabetiker. Es läßt sich kein Test angeben, der 1971 in allen vier Fällen pathologisch war (Tab. 10)

7. Vergleich der Testergebnisse der stoffwechselgesunden Patienten, die in der Nachuntersuchung einen latenten Diabetes mellitus entwickelt hatten (1971-1976).

In Tab. 11 sind die Testergebnisse von vier Patienten angegeben, die 1971 stoffwechselgesund waren und in der Nachuntersuchung einen latenten Diabetes mellitus entwickelt hatten. Alle gehören in die Untergruppe mit Risikofaktoren. Zwei entwickelten in der Zeit eine Lebercirrhose, zwei lehnten eine erneute Leberpunktion ab.

Nr.	Pat.fortl. Nr.	1971 120 min. mg%	1971 OGTT Flä G mg% x min.	1971 Flä IMI min.x/uE/ml	1971 IVGTT K	1971 TOLT T3	1976 Hist.	1976 Nüchternblutz.	1976 Br.	1976 Br.	1976 Alk.	1976 Hist.
1	T.R. (6)	116	21900	19980	1,69	± 0	xx verm. Infiltr.	69,117,101	-15	97	+	xx
2	H.H. (21)	132	23040	-	0,81	-0,30	x Sid., Infiltr.	138,70,111	+ 1	60	+	Leber-cirrhose
3	R.S. (24)	102	18300	9045	0,79	+0,15	x leichte port.Fibr.	170,147,210	+10	125	-	-
4	K.H. (26)	46	-	-	1,73	-4,75	xx entz. Inf. per. Fibr. Einzelzell-nekrosen	122,110,158	+49	147	+	-

	1971 OGTT	1971 IVGTT	1971 TOLT	1976 OGTT	1976 IVGTT	1976 TOLT
1. T.R. (6)	+	-	+	+	(+)	+
2. H.H.(21)	(+)	+	+	+	+	+
3. R.S.(24)	-	+	+	+	-	+
4. K.H.(26)	-	-	-	+	+	-

\+ = pathologische Testergebnisse

\- = normale Testergebnisse

Tab. 10 Testergebnisse der neuentdeckten manifesten Diabetiker (1971-1976)

1971

Pat.	lauf. Nr.	OGTT 0	60	120	180	Fl G	Fl 3	IVGTT K	TOLT T3	Hist.	Gew.	Alk.
1. K.W.	(15)	76	96	78	64	14640*	-	1,17	-3,35	x	114	-
2. H.D.	(19)	160	144	84	88	21120*	-	1,92	-4,10	x Inf.Peri. Feld,Fib.	119	+
3. R.P.	(22)	70	106	76	58	14760	-	1,10	-2,65	x port.Fib.	139	-
4. E.P.	(23)	50	96	66	52	12780*	-	1,03	-1,55	x chr.ent. Prozesse	99	+

1976

		0	60	120	180	Fl G	Fl 3	K	T3	Hist.	Gew.	Alk.
1. K.W.	(15)	85	150	117	82	21030	24219	1,12	-1,40	-	140	-
2. H.D.	(19)	66	162	100	114	21120	16920	1,08	-5,10	-	130	+
3. R.P.	(22)	66	169	161	129	25650	36222	1,36	+0,40	Leber-cirrhose	140	-
4. E.P.	(23)	72	218	220	160	33240	6837	0,87	-1,90	Leber-cirrhose	100	-

PATHOLOGISCHE TESTERGEBNISSE = ——
FRAGL.PATHOL. TESTERGEBNISSE = ----

Tab. 11 Testergebnisse der 1971 stoffwechselgesunden Patienten, die in der Nachuntersuchung einen latenten Diabetes mellitus entwickelt hatten (1971-1976)

8. Testergebnisse der latenten Diabetiker, die in der Nachuntersuchung stoffwechselgesund waren (1971 - 1976)

In Tab. 12 sind die Testergebnisse derjenigen Patienten aufgeführt, bei denen sich der latente Diabetes mellitus zurückbildete und die nun stoffwechselgesund sind. Zwei der drei Personen erschienen ohne Risikofaktoren zur Kontrolle, der dritte reduzierte immerhin sein Gewicht von 150 % auf 140 % Brocca-Index.

9. Reproduzierbarkeit der Testergebnisse

Eine Antwort auf die Frage, ob in der Nachuntersuchung die gleichen Tests pathologisch sind wie 1971 gibt Tab. 13.

Völlige Übereinstimmung finden wir in 5 Fällen,
weitgehende " (in 2 Tests) in 8 Fällen,
geringe " (in 1 Test) in 11 Fällen,
keine " in 3 Fällen.

Dabei fällt auf, daß wenn nur ein Testergebnis reproduziert wird, dies bei 7 von 11 Patienten der T_3-Wert ist. Insgesamt gesehen läßt sich das Ergebnis im intravenösen TOLT 18 mal reproduzieren, das im intravenösen Glukose Toleranz Test 13 mal und das im OGTT 10 mal.

1971

Pat.	lauf. Nr.	OGTT 0	60	120	180	Fl G	IVGTT Fl 3	K	TOLT T3	Hist.	Gew.	Alk.
1. W.G.	(1)	56	108	68	44	13560	10920	1,07	-1,50	x	99	+
2. H.W.	(12)	64	104	108	70	16740	-	1,03	-1,30	x	112	-
3. E.Z.	(14)	60	116	96	48	15960	-	1,08	+0,45	xx intralob. Fibrose	150	-

1976

		OGTT 0	60	120	180	Fl G	IVGTT Fl 3	K	TOLT T3	Hist.	Gew.	Alk.
1. W.G.	(1)	63	115	92	77	16620	10461	2,39	-5,50	-	105	-
2. H.W.	(12)	63	180	153	144	26190*	16587	1,51	-1,51	-	112	-
3. E.Z.	(14)	93	170	130	88	23420*	31686	1,41	-1,70	xx port. Fibr., Sid.	140	-

PATHOLOGISCHE TESTERGEBNISSE = ____
FRAGL.PATHOL. TESTERGEBNISSE = ----

Tab. 12 Testergebnisse der 1971 latenten Diabetiker, die in der Nachuntersuchung stoffwechselgesund waren (1971-1976)

	1971					1976					
	IVGTT	TOLT	OGTT	Gew.	Alk.	Gew.	Alk.	IVGTT	TOLT	OGTT	Bemerkungen
1. WG	(+)	+	-	99	+	105	-	-	-	-	geringe Übereinstimmung
2. OC	-	-	-	103	-	103	-	-	-	-	Übereinstimmung
3. RS	+	+	-	134	-	133	-	(+)	+	+	geringe Übereinstimmung
4. FB	+	+	-	106	+	104	+	-	+	+	geringe Übereinstimmung
5. MH	-	-	-	117	-	109	-	-	-	+	weitgeh.Übereinstimmung
6. TR	-	+	+	112	+	97	+	(+)	+	+	weitgeh.Übereinstimmung
7. HG	-	+	+	105	+	110	+	-	+	+	Übereinstimmung
8. OB	+	+	+	96	+	98	+	+	+	+	Übereinstimmung
9. JB	-	-	-	75	+	103	-	-	-	-	Übereinstimmung
10. JS	-	-	-	120	+	112	-	-	-	-	Übereinstimmung
11. HA	-	-	-	98	+	102	-	-	-	+	weitgeh.Übereinstimmung
12. HW	(+)	+	-	112	-	112	-	-	-	+	keine Übereinstimmung
13. JP	(+)	+	-	106	-	102	-	-	+	+	geringe Übereinstimmung
14. EZ	(+)	+	-	150	-	140	-	-	-	(+)	keine Übereinstimmung
15. KW	(+)	-	-	114	-	140	-	(+)	+	-	weitgeh.Übereinstimmung
16. GS	(+)	-	-	137	-	130	-	-	+	-	geringe Übereinstimmung
17. MK	+	-	(+)	109	-	112	-	(+)	+	+	geringe Übereinstimmung
18. AT	-	+	(+)	111	-	111	-	-	+	+	weitgeh.Übereinstimmung
19. HD	-	-	-	119	+	130	+	(+)	-	+	geringe Übereinstimmung
20. KF	(+)	+	(+)	118	-	115	-	(+)	-	+	geringe Übereinstimmung
21. HH	+	+	(+)	59	+	60	+	+	+	+	weitgeh.Übereinstimmung
22. RP	(+)	-	-	139	-	140	-	-	+	+	keine Übereinstimmung

	1971					1976					
	IVGTT	TOLT	OGTT	Gew.	Alk.	Gew.	Alk.	IVGTT	TOLT	OGTT	Bemerkungen
23. EP	(+)	-	-	99	+	100	+	+	-	+	geringe Übereinstimmung
24. RS	+	+	-	115	-	125	-	-	+	+	geringe Übereinstimmung
25. GC	-	-	-	133	+	135	+	-	-	+	weitgeh.Übereinstimmung
26. KH	-	-	-	98	+	147	+	+	-	+	geringe Übereinstimmung
27. HS	-	-	-	99	-	100	-	-	+	-	weitgeh.Übereinstimmung

Tab.13 Pathologische (+) und normale (-) Ergebnisse der Glukosestoffwechselbelastungstests (1971-1976)

D. Diskussion

1. Kritische Bemerkungen zu den angewandten Methoden

1.1. Kritik der Glukosestoffwechselbelastungstests

Mit Hilfe der Provokationstests ist es möglich, eine latente diabetische Stoffwechsellage vor Auftreten einer ständigen Hyperglykämie oder Glukosurie zu diagnostizieren und frühzeitig eine Therapie einzuleiten.
Die orale Belastung ahmt die physiologischen Verhältnisse nach, dadurch prüfen wir den gesamten "intestinalen Bereich", einschließlich Magenentleerung, intestinaler Resorption, Sekretion der Enterohormone, der Leberfunktion bei erhöhter portaler Glukose-Konzentration und der peripheren Glukoseaufnahme. Daneben wird der Blutglukosekonzentrationsanstieg und die damit vermehrte Insulinsekretion beurteilt. Der OGTT kann somit nur richtig interpretiert werden, wenn die oben genannten Funktionen nicht behindert sind, beispielsweise kann man das Testergebnis bei einem nach Billroth II operierten Magen nicht verwerten.

Der IVGTT nach Conrad zählt zu den sogenannten unphysiologischen Tests, da hierbei der gesamte Magen-Darm-Leberbereich nicht in seiner Funktion erfaßt wird.

Eine Fehlerquelle bei diesem Test ist gegeben durch die Möglichkeit, daß die Blutglukosewerte kurz nach der Injektion die "Nierenschwelle" überschreiten können. Es kommt so relativ häufig zu einer Glukosurie. Das Auftreten von Harnzucker verfälscht das Testergebnis, es ist dann nicht verwertbar oder die Harnzuckerkonzentrationen müssen bei der Berechnung berücksichtigt werden. Ferner ist die Injektionsdauer genau einzuhalten und es muß mit gleichmäßiger Geschwindigkeit injiziert werden, da diese Größen auf die Höhe des Blutzuckers und den nachfolgenden Abfall Einfluß haben. Liegen die Blutzuckerwerte zu den empfohlenen Abnahmezeiten nicht auf einer Gerade, werden Berechnung und Interpretation fehlerhaft (39).

Die Nüchternblutzuckerwerte vor Durchführung des intravenösen Tolbutamidtests sollten höher sein als 70 mg% und tiefer als 100 mg%. Niedrigere Blutzuckerwerte bewirken während des Testverlaufs, bedingt durch den weiteren Glukoseabfall, eine Gegenregulation durch enogene Hormone, insbesondere Adrenalin, so daß ein scheinbar pathologisches Testergebnis resultiert. Da die absolute Höhe der Blutzuckerwerte nicht in die Berechnung des T_3-Wertes eingeht, kann es vorkommen, daß bei Ausgangswerten über 100 mg% der Abfall proportional ausreichend ist und der T_3-Wert im Normbreich liegt, es ergibt sich also hier ein nur scheinbar normaler Wert. Bei Ausgangswerten über 100 mg% ist jedoch davon auszugehen, daß eine manifeste diabetische Stoffwechsellage besteht. Der Test zeigt dann nur, daß dieser manifeste Diabetiker gut durch Sulfonylharnstoffe zu behandeln ist.

1.2. Reproduzierbarkeit der Testergebnisse

Die Reproduzierbarkeit des OGTT ist von verschiedenen Autoren überprüft worden (47, 58, 59, 80). Mc Donald u. Mitarb. (58) wiederholten einen OGTT mit 100 g Glukose und mit Blutzuckerbestimmung aus dem venösen Blut sechs mal in einem Jahr bei 334 Strafgefangenen verschiedenen Alters. Sie fanden dabei eine große Variationsbreite, es gab Patienten, bei denen die Blutzuckerwerte sehr gut reproduzierbar waren, andere zeigten große Differenzen in den verschiedenen Tests. Die individuelle Variationsbreite lag zwischen 4 - 47 mg% für den 1-h-Wert und 2 - 43 mg% für den 2-h-Wert und mittleren Werten von 17 mg% (1 h) und 12 mg% (2 h). Die Nüchternblutzuckerwerte waren dabei jedoch konstanter. Harding u. Mitarb. (35) fanden in ihren Untersuchungen bei 52 Patienten mit normalem oder beginnend pathologischem Kohlenhydratstoffwechsel, daß der Flächenwert unter der Glukosetoleranzkurve eher reproduzierbar ist als irgendein einzelner Blutzuckerwert im Verlauf des Tests. Sie sind der Meinung, daß die täglichen Schwankungen der Glukosetoleranz nicht in einer Schwankung der Insulinantwort begründet sind, sondern durch Veränderungen der Glukoseabsorption und der Glukoseverteilung zustande kommen.

Um Zufallsbefunde in den Untersuchungen auszuschließen, wird die Beurteilung des Kohlenhydratstoffwechsels auf drei verschiedene Teste, den OGTT mit 100 g Glukose, den IVGTT mit 25 g Glukose und den TOLT mit 1 g Rastinon^{R} gestützt.

Bei der Betrachtung der Testergebnisse muß man bedenken, daß hier versucht wird, einen dynamischen Prozeß, wie es die Entwicklung des Diabetes mellitus darstellt, in konkrete Zahlen zu fassen. Die Zahlen, die im Grenzbereich liegen, dürfen nicht so interpretiert werden, als ob gerade noch kein, bzw. gerade eben ein latenter Diabetes mellitus vorläge. Wichtiger ist dann die Betrachtung der Gesamtstoffwechselsituation.

2. Veränderungen des Glukosestoffwechsels (1971 - 1976)

2.1. Vergleich der Glukosetoleranz im oralen Glukose Toleranz Test (1971 - 1976)

Wilkerson und Krall (82) konnten in der Nachuntersuchung ihres Patientenguts von 1946 in Oxford, Massachusetts (81) von 161 Personen, die in der Erstuntersuchung in eine "blutzuckerverdächtige" Gruppe eingeordnet waren, 118 erfassen und fanden, daß 17 (= 14,4 %) manifeste Diabetiker geworden waren. In einer altersgleichen Kontrollgruppe von 225 Personen wurden 4 manifeste Diabetiker (1,8 %) gefunden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Walker und Brown (79). In der 5-Jahres-Verlaufsstudie der Birmingham Diabetes Survey working party (8), in der 527 (= 83,6 %) von ursprünglich 630 Testteilnehmern von 1962 nachuntersucht wurden, wurde berichtet, je verschiedener der Testverlauf von der Normalkurve war, desto eher entwickelte sich ein manifester Diabetes. Sie fanden aber auch in allen Gruppierungen eine Rückkehr zu Normalwerten. Gestützt auf die Ergebnisse der Bedford Studie (13), bei der die Patienten in drei Kategorien, nämlich 1.) Blutzucker $<$ 121 mg%, 2.) zwischen 121 und 193 mg% und 3.) Blutzucker $>$ 199 mg% eingeteilt wurden, fand der Autor, daß der 2-Stunden-Wert von 135 mg% im 1. Test eine gute Aussage darüber gibt, ob der Patient zum manifesten Diabetiker

wird oder nicht. In der vorliegenden Untersuchung wurde dies nicht bestätigt.

Im Gegensatz zu der Studie von Carlström und Mitarb. (16), die 231 Patienten mit fraglicher pathologischer Glukosetoleranz umfaßte, die über 2 - 5 Jahre beobachtet wurden und bei denen keine Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz festzustellen war, stellte sich bei unseren Patienten eine solche Verschlechterung deutlich dar. Dies mag unter anderem daran liegen, daß unsere Patienten an einer Leberzellverfettung litten. Die Tatsache einer Fettleber ist jedoch nicht allein entscheidend für eine weitere Entgleisung des Glukosestoffwechsels, sondern viel wichtiger ist die weitere Belastung des Patienten mit Risikofaktoren.

Eine Bestätigung unserer Ergebnisse ist in der Arbeit von Berger u.Mitarb. über die Glukose-Intoleranz bei Adipositas (7) zu sehen. Sie finden bei der Nachuntersuchung nach fünf Jahren, daß sich die Glukosetoleranz normalisiert, wenn ihre Patienten eine deutliche Gewichtsreduktion von etwa 20 % des initialen Übergewichts erreichen. In den Fällen von Patienten, die ihr Gewicht nicht signifikant verändert hatten, ergab sich eine weitere Verschlechterung der Glukosetoleranz, wobei bei 10 Patienten von 35 ein manifester Diabetes mellitus auftrat. Der Prozentsatz in unserem Untersuchungsgut ist etwas geringer, was daran liegen mag, daß es keine so exessiv übergewichtigen Personen enthält, wie dies in der Studie von Berger u. Mitarb. (7) der Fall war.

2.2. Unterschiede der Glukosetoleranz im intravenösen Glukose Toleranz Test (1971 -1976)

Statistisch signifikante Unterschiede (1971 - 1976) fehlen bei diesem Test für die einzelnen Gruppen.

Es kann nicht auf Ergebnisse anderer Autoren zurückgegriffen werden, weil Verlaufsstudien, die sich des IVGTT bedienen, nicht vorliegen. Die deutliche Trennung der Gruppen mit und ohne Risikofaktoren wie beim OGTT ist nicht vorhanden. Lediglich Alkoholiker und Stoffwechselgesunde ohne Risikofaktoren zeigen nur normale K-Werte, in allen anderen Gruppen sind sowohl normale wie auch pathologische Ergebnisse vorhanden. Dies mag bei den Adipösen daran liegen, daß nicht in allen Fällen eine ausreichende Gewichtsreduktion erreicht wurde. Insgesamt gesehen bracht die Einteilung nach Risikofaktoren beim IVGTT nicht eine so deutliche Aufspaltung wie beim OGTT.

2.3. Veränderungen des Glukosestoffwechsels im intravenösen Tolbutamid-Test (1971 - 1976)

Auch hier fehlen statistisch signifikante Werte für eine gesicherte Aussage in den einzelnen Gruppen. Ergebnisse von Verlaufsstudien anderer Autoren mit dem TOLT liegen nicht vor.

Eine scharfe Trennung durch die Risikofaktoren kommt nicht zu Stande, aber bei Personen ohne Risikofaktoren finden sich in der Mehrzahl normale Werte, bei Patienten mit Risikofaktoren überwiegend pathologische Ergebnisse.

2.4. Entwicklung der Glukosetoleranz bei den neuentdeckten manifesten Diabetikern (1971 - 1976)

Von den vier neuentdeckten Diabetikern waren bei der Erstuntersuchung 1971 drei als latente Diabetiker und einer als stoffwechselgesund eingeteilt worden. Alle gehören der Gruppe mit Risikofaktoren an. 1971 war kein Test bei allen vier Patienten pathologisch, so daß man keinem der drei Tests für diese Patienten eine besondere prognostische Bedeutung zumessen kann. Der einzige Test, der in der Nachuntersuchung in allen Fällen pathologisch ausfiel, war der OGTT, dies ist wahrscheinlich auf die in D 1.1. erwähnten Einschränkungen beim IVGTT und TOLT zurückzuführen.

Berger (7) berichtet von 10 manifesten Diabetikern unter 35 Patienten, die ihr Gewicht in der Nachuntersuchung nicht signifikant verbessert hatten.
Mac Cullah u. Mitarb. (57) führten Kontrolluntersuchungen bei 200 Patienten mit einem subklinischen Diabetes mellitus 10bis 28 Jahre nach der Erstuntersuchung durch und fanden in 29 % der Fälle einen manifesten Diabetes (gegenüber 10 % in einer anfänglich normalen Kontrollgruppe).

10 von 57 Patienten der Birmingham Diabetes Survey (8), die einen pathologischen OGTT (mit 50 g Glukose) in der Voruntersuchung hatten, entwickelten einen manifesten Diabetes mellitus.

Strauss u. Mitarb. (77) fanden in ihrer Nachuntersuchung keinen ihrer als stoffwechselnormal eingeordneten Patienten, jedoch 5 latente Diabetiker als manifeste Diabetiker vor.

2.5. Vergleich des Glukosestoffwechsels bei den neuentdeckten latenten Diabetikern (1971- 1976)

Bei den in der Nachuntersuchung neuentdeckten latenten Diabetikern handelt es sich ausnahmslos um Patienten mit Risikofaktoren. Bei drei der vier Personen liegt ein pathologischer OGTT vor. Der andere pathologische Test wechselt.

3 von 16 als stoffwechselgesund eingeordnete Patienten entwickelten in der von Strauss u. Mitarb. (77) durchgeführten Studie einen latenten Diabetes. Ansonsten liegen keine ähnlichen Untersuchungen vor.

2.6. Entwicklung der Glukosetoleranz bei den stoffwechselgesunden Patienten, die in der Voruntersuchung latente Diabetiker waren (1971 - 1976)

Bei den drei latenten Diabetikern, deren Belastungstests in der Nachuntersuchung unauffällig waren, handelt es sich um Patienten, die ohne Risikofaktoren oder in einem Fall doch zumindest mit Gewichtsreduktion zur Kontrolle erschienen. Dabei fällt auf, daß bei allen sich die K- und T_3-Werte deutlich gebessert haben, so daß der IVGTT von fraglich pathologischen Testergebnissen und der TOLT von pathologischen Werten zu normalen Werten übergeht. Es verschlechtert sich jedoch der OGTT in zwei Fällen.

Berger (77) berichtet von 35 Stoffwechselgesunden unter 70 latenten Diabetikern, die in der Nachuntersuchung eine Gewichtsreduktion von etwa 20 % des initialen Übergewichts erreicht hatten.

11 von 57 Patienten der Birmingham Diabetes Survey (8), die einen pathologischen OGTT in der Voruntersuchung hatten, normalisierten ihren Glukosestoffwechsel.

Strauss u. Mitarb. (77) finden in ihrer Nachuntersuchung 2 von 12 latenten Diabetikern stoffwechselgesund.

3. Vergleich der Insulinsekretion im OGTT (1971 - 1976)

3.1. Die möglichen Formen der Insulinantwort im OGTT

Es ist allgemein bekannt, daß die früher gültige Ansicht, eine verzögerte oder gehemmte Insulinfreisetzung sei die grundlegende metabolische Störung des Diabetes mellitus, nur für einen Teil der Fälle ihre Gültigkeit hat (21, 30, 72). Es konnte gezeigt werden, daß nach Stimulation mit Glukose bei Diabetes mellitus initial mit keiner weiteren Verzögerung der Insulinfreisetzung und insgesamt mit höheren Seruminsulinkonzentrationen im Vergleich zum Stoffwechselgesunden zu rechnen ist. Voraussetzung ist jedoch eine ausreichende Glukosedosis (29, 37, 68). Bei kleineren Glukosedosen kann die Insulinfreisetzung gleich oder vermindert im Vergleich zu Stoffwechselgesunden sein (17). Es ist klinische Erfahrung, daß bei Adipositas oft eine Hyperinsulinämie vorliegt, die bereits im Nüchternzustand mit dem Grad des Übergewichts zunimmt und die häufig mit einer Störung der Glukosetoleranz einhergeht (3).

Fajans u. Mitarb. (25) gaben eine Übersicht über die Heterogenität der Insulinantwort in einem Glukosebelastungstest im Stadium des latenten Diabetes mellitus. Dabei zeigte sich, daß der früher angenommene Verlauf, zuerst verzögerte und im folgenden verminderte Insulinantwort nur eine von sechs Möglichkeiten darstellt. Durch Vergleich mit einem Normalkollektiv konnte Fajans sechs verschiedene Insulinsekretionstypen charakterisieren:

Sekretionstyp	frühe Insulinantwort	späte Insulinantwort
1	verzögert	vermindert
2	verzögert	normal
3	verzögert	verstärkt
4	normal	normal
5	normal	verstärkt
6	verstärkt	verstärkt

Fajans (24) unterteilte weiterhin sein Patientengut in solche mit hoher und solche mit niedriger Insulinantwort und fand in langen Verlaufskontrollen, daß sich durch Therapie die Insulinantwort der Patienten mit niedriger Insulinantwort erhöht, die der Patienten mit hoher Insulinantwort erniedrigt und sich so einer "normalen" Kurve angleicht.

Auch Felber (27) unterscheidet verschiedene Sekretionstypen

1.) Normalgewichtige mit ungestörter Glukosetoleranz.
2.) Fettsüchtige mit gestörter Glukosetoleranz (deutlich höherer Insulinspiegel nach oraler Glukosebelastung). Es wird diskutiert, ob die Ursache dieser Glukoseverwertungsstörung in einer Hemmung der biologischen Aktivität von Insulin oder in einer Resistenz der peripheren Gewebe gegenüber dem Hormon oder in beiden besteht.
3.) Manifeste (Erwachsenen-) Diabetiker mit gleich hohem bzw. höherem Serum-Insulinspiegel wie Nicht-Diabetiker. Das Serum-Insulin steigt hier jedoch langsamer an und erreicht seinen Gipfel später als beim Stoffwechselgesunden, man

spricht hier von einer"Sekretionsstarre".

4.) Von diesem Diabetestyp läßt sich durch Insulinbestimmung der Insulinmangeldiabetes abgrenzen, dessen Serum-Insulin nach Glukosereiz nicht mehr ansteigt. Die Beurteilung des einzelnen Serum-Insulinwertes, basal oder nach Stimulation, ist dadurch erschwert, daß es keine allgemein anerkannten Normalwerte oder von der WHO empfohlenen Grenzwerte gibt. Dies liegt wahrscheinlich sowohl an den unterschiedlichen Ergebnissen verschiedener Autoren, der größeren Varianz der radioimmunologischen Bestimmung wie auch an dem Einfluß von Körpergewicht und Ernährung auf die Insulinsekretion. Die Basalwerte liegen etwa zwischen 5 und 30 µE/ml, nach Stimulation sind Insulinkonzentrationen von 70 - 250 µE/ml zu erwarten, wobei das zeitliche Maximum u.a. von dem verwendeten Sekretionsreiz abhängt (83).
Die Aussagekraft einer niedrigen Insulinantwort nach Stimulationsreiz wird dadurch abgeschwächt, daß es Stoffwechselgesunde und auch subklinische und mit Tabletten behandelte Diabetiker gibt, die nach Glukosebelastung nur sehr wenig Insulin ausschütten. Fajans (26) untersuchte normalgewichtige subklinische Diabetiker über viele Jahre und fand, daß diese niedrige Insulinantwort auf Glukose eine prognostische Bedeutung hat: von 46 Diabetikern mit niedriger Insulinantwort auf Glukose wurden 8 später insulinbedürftig, von 13 mit hohen Insulinwerten nach Glukose keiner. Andere Untersucher bestätigen diese Aussage (18, 73).

Trotz all dieser Schwierigkeiten ist die Bedeutung der Serum-Insulinbestimmung für die Diagnostik des Diabetes mellitus unbestritten.

3.2. Die Veränderungen der Insulinsekretion in unserem Patientengut (1971 - 1976)

In den vorliegenden Untersuchungen fand ich eine verzögerte Insulinsekretion bei Alkoholikern und latenten Diabetikern. Ein Hyperinsulinismus liegt bei den adipösen Patienten vor. Noch deutlicher wird die Zugehörigkeit zu bestimmten Gruppen, wenn man die Risikofaktoren in die Überlegungen einbezieht. Dabei zeigen in den Gruppen ohne Risikofaktoren Alkoholiker und Stoffwechselgesunde normale Serum-Insulinkurven, bei den Adipösen liegt eine geringe Erhöhung der Gesamtinsulinmenge vor und bei den latenten Diabetikern entwickelte sich zwischen dem 1.- und 2.-h-Wert eine Sekretionsstarre. Waren die Patienten weiter mit Risikofaktoren belastet, so zeigte sich bei Alkoholikern und latenten Diabetikern der typisch protrahierte Verlauf. Das liegt daran, daß in dieser Gruppe der häufigste Risikofaktor fortwährender Alkoholabusus war. Adipöse und Stoffwechselgesunde, deren häufigster Risikofaktor Übergewicht war, zeigten einen ausgeprägten Hyperinsulinismus.

Es läßt sich jeweils eine Trennung der Patienten mit und ohne Risikofaktoren erkennen. Der Unterschied ist bei den latenten Diabetikern kleiner

als bei den übrigen Gruppen, auch findet sich bei den latenten Diabetikern ohne Risikofaktoren keine Normalkurve, wie dies bei den anderen Patienten der Fall ist.
Daraus kann man schließen, daß die Tatsache einer Fettleber allein noch keine diabetikerähnliche Insulinsekretionskurve nach 5 Jahren bedingt, sondern daß vor allem Risikofaktoren wie Alkoholabusus und Übergewicht den Ausschlag dafür geben, ob die Insulinsekretion diabetikerähnlich wird oder nicht. Dabei nimmt die Sekretionskurve des Alkoholikers einen protrahierten Verlauf an, die Kurve des Übergewichtigen entspricht dem Hyperinsulinismus. Hat der Fettleberpatient jedoch schon einen latenten Diabetes mellitus, so findet er nach 5 Jahren auch bei Ausschaltung der Risikofaktoren nicht zu einer Normalkurve zurück, obwohl sich Anzeichen dafür erkennen lassen. Zwei der Patienten haben eine extrem niedrige Insulinantwort, einer von beiden ist manifester Diabetiker, der andere stoffwechselgesund, zeigte aber im Gegensatz zur Erstuntersuchung bereits einen pathologischen Belastungstest. Damit können wir in unserer Untersuchung drei verschiedene Sekretionstypen neben einem Normaltyp unterscheiden:

1.) Patienten mit extrem niedriger Insulinantwort
2.) Patienten mit verzögerter und unzureichender Insulinsekretion.
3.) Patienten mit Hyperinsulinämie.

Da diese Einteilung sowohl für den latenten als auch für den manifesten Diabetes mellitus Gültigkeit hat,läßt sich bereits in diesem Stadium voraussagen, zu welchem Diabetikertypus der Patient bei weiterer Verschlechterung der Stoffwechsellage gehören wird. Mit dieser Einteilung in drei verschiedene Typen

von latenten Diabetikern sind auch die Therapiemöglichkeiten im Einzelfall vorgegeben (39). Der Insulinmangel-Diabetiker entspricht weitgehend dem "jugendlichen" Diabetes, er kommt aber auch im Alter vor. Zur Behandlung muß hier das fehlende Insulin exogen ergänzt werden.

In der zweiten Gruppe sind zumeist normalgewichtige Erwachsenen-Diabetiker zu finden. Bei ihnen wird das Sekretionsmaximum nicht nach 1 Stunde, sondern jenseits von 3 Stunden erreicht. Die gesamte Insulinmenge ist unzureichend. Zur Behandlung werden hier Sulfonylharnstoffe eingesetzt.

Eine Hyperinsulinämie zeigen meistens übergewichtige Diabetiker. Bei der Therapie sollten diätische Maßnahmen im Vordergrund stehen.

4. Zusammenhänge zwischen Glukose-Toleranz und Insulinsekretion

Die meisten Studien über latente Diabetiker sind an Patienten durchgeführt worden, die aufgrund ihrer genetischen Anlage ein hohes Risiko hatten, einen manifesten Diabetes mellitus zu entwickeln (19, 67, 70). Keine dieser Untersuchungen kann jedoch mit Sicherheit voraussagen, wer manifesten Diabetes mellitus entwickeln wird. Sogar der eineiige Zwilling eines manifesten Diabetikers, der das höchste theoretische Risiko hat, hat nach den Angaben von Pyke und Gottlieb u. Mitarb. (32, 70) eine Konkordanzrate von wesentlich weniger als 100 %, sogar nach vielen Jahren der Beobachtung. Savage u. Mitarb. (75) fanden bei einer über vier Jahre verlaufenden retrospektiven Studie an 13 manifesten Diabetikern, die mit in allen wesentlichen Daten vergleichbaren Kontrollpersonen verglichen werden, keine Beweise dafür, daß weder bei Personen mit Hyperinsulinämie noch mit Hypoinsulinämie während des OGTT, sich eine signifikante Größe finden läßt, mit der man voraussagen kann, ob jemand zum manifesten Diabetiker wird oder nicht und daß weder das eine noch das andere die Entwicklung eines Diabetes mellitus begünstigt. Auch in dieser Untersuchung läßt sich kein signifikanter Unterschied finden, der die vier in der Nachuntersuchung entdeckten manifesten Diabetiker 1971 von vergleichbaren Personen unterschied.

Sehr wenige Arbeiten existieren über den Verlauf der Insulinantwort während des OGTT bei einer normalen Bevölkerung, um aufzudecken, welchen Ver-

änderungen die Insulinantwort während des Stadiums vor dem Einsetzen des manifesten Diabetes unterworfen ist. Strauss (77) zeigte, daß der verzögerte Anstieg der Insulinantwort meist bei denen zu finden ist, die später Diabetes entwickeln. Aber auch die scheinbar normale und die überhöhte Insulinantwort bei Adipösen kann zum manifesten Diabetes mellitus führen. Setzt man nämlich die Insulinkonzentration in Beziehung zu den erhöhten Glukosekonzentrationen, so ist zu erkennen, daß es sich hier um einen relativen Insulinmangel handelt. Ein Stoffwechselgesunder würde bei diesen hohen Glukosewerten noch höhere Insulinkonzentrationen aufweisen.
Es ist deshalb klinische Erfahrung, daß Diabetiker bei jeder gegebenen Glukosekonzentration weniger Insulin sezernieren bzw. wesentlich höhere Blutglukosekonzentrationen benötigen, um gleiche Mengen Insulin auszuschütten.

Strauss (77) fand einen signifikanten Anstieg des Flächenwertes unter der Insulinkurve bei nicht adipösen latenten Diabetikern. Dieser Faktor ist bei unserer Untersuchung leider nicht nachprüfbar, weil 1971 nur bei einem Teil der Patienten das Serum-Insulin bestimmt worden war. Außerdem beziehen sich seine Angaben auf Messungen bei einem oralen Belastungstest mit 50 g Glukose. Er ist der Meinung, daß unter der Voraussetzung, daß die Verschlechterung der Glukosetoleranz an eine Verschlechterung der Kapazität für die Insulin-Sekretion gekoppelt ist und nicht an eine wechselnde Sensivität für Insulin, der Wechsel der Insulinantwort wichtiger ist als das ursprüngliche Insulinmuster. Dabei ist von den drei Möglichkeiten: Wechsel
1.) der absoluten Insulinwerte bei 30 min.
2.) des 30 min. Insulin/Glukose Quotienten
3.) des Flächenwertes unter der Insulinkurve

die Variation des 30 min. Insulinwertes am bedeutendsten. Er fand bei den adipösen latenten Diabetikern unter den untersuchten Gruppen die höchste Korrelation zwischen diesem Wert und der Glukosekonzentration zum Zeitpunkt 2-Stunden nach Testbeginn im OGTT in der Nachuntersuchung. Ansonsten ließen sich keine Korrelationen zwischen Insulinveränderungen und Glukosetoleranz nachweisen. Kosaka u. Mitarb. (48) maßen dem Quotienten Insulin/Glukose 30 min. nach Testbeginn besondere Bedeutung zu. Beide sind der Ansicht, daß die frühere Verschlechterung der frühen Insulinantwort dominierender Faktor für die verschlechterte Glukosetoleranz sei. Beide Korrelationen ließen sich aus den oben erwähnten Gründen in dieser Untersuchung nicht überprüfen.

5. Entwicklungsmöglichkeiten des Kohlenhydratstoffwechsels bei Fettleberpatienten

Im folgenden soll versucht werden, die in der Einleitung aufgeworfenen Fragen zu beantworten.

ad. a) Die Glukosetoleranz verschlechtert sich signifikant während des OGTT, nicht jedoch der Nüchternblutzuckerwert. IVGTT und TOLT lassen keine statistisch gesicherten Aussagen zu, es besteht jedoch die Tendenz zu pathologischen Werten.
Die Insulinsekretion im OGTT hat sich nicht wesentlich verändert, es besteht lediglich eine nicht signifikante Zunahme der Insulinsekretion während des Testverlaufs.

ad. b) Alkoholiker und Adipöse zeigen eine signifikant schlechtere Glukosetoleranz im OGTT. Adipöse Alkoholiker zeigen keine wesentlichen Veränderungen.
Alkoholiker ohne Risikofaktoren zeigen im OGTT unveränderte Belastungsergebnisse, diejenigen mit Risikofaktoren eine statistisch gesicherte Verschlechterung.
Adipöse ohne und mit Risikofaktoren zeigen eine Verschlimmerung der Glukosetoleranz im OGTT, das Ergebnis derjenigen mit Risikofaktoren ist signifikant.

Im IVGTT haben die Alkoholiker ohne Risikofaktoren normale K-Werte, diejenigen, die

weitergetrunken haben, haben normale und pathologische K-Werte.

Im TOLT besteht keine klare Trennung der Testergebnisse für diejenigen ohne und mit Risikofaktoren. Mit Ausnahme jeweils eines Patienten haben die Alkoholiker ohne Risikofaktor nur normale und die Adipösen mit Risikofaktoren nur pathologische Werte.

Über die Gruppe der Alkoholabusus/Adipösen läßt sich aufgrund der geringen Zahl (n = 4) keine Aussage treffen.

Die Insulinsekretion im OGTT der Alkoholiker und Adipösen ohne Risikofaktoren ist normal, die Serum-Insulinkurve der Alkoholiker, die weiter getrunken haben, gleicht in ihrem protrahierten Verlauf der Kurve der Adipösen in der Voruntersuchung, die Insulinsekretion der Übergewichtigen, die weiter zugenommen haben, zeigt den typischen Hyperinsulinismus.

ad. c) 1971 als stoffwechselgesund gefundene Patienten mit Risikofaktoren zeigen eine statistisch gesicherte Verschlechterung der Glukosetoleranz im OGTT, diejenigen ohne Risikofaktoren eine signifikante Verbesserung des Nüchternblutzuckers und eine normale Testkurve. Im IVGTT hatten Stoffwechselgesunde ohne Risikofaktoren nur normale K-Werte, bei denjenigen mit Risikofaktoren wurden normale und pathologische Ergebnisse gefunden. Im TOLT hatten beide Gruppen ähnliche Ergebnisse. Die Insulinkurve war bei den Stoffwechselgesunden ohne Risikofaktoren normal, diejenigen mit Risikofaktor, überwiegend Adipositas, zeigten eine Hyperinsulinämie, wie sie für übergewichtige Personen typisch ist.

ad. d) Latente Diabetiker ohne Risikofaktoren hatten bei der Kontrolle im OGTT nahezu identische Blutzuckerwerte wie in der Erstuntersuchung. Patienten mit Risikofaktoren wiesen eine signifikant schlechtere Glukosetoleranz auf.
Im IVGTT und im TOLT hatte die Gruppe ohne Risikofaktoren überwiegend normale, diejenige mit Risikofaktoren überwiegend pathologische Werte. In der Insulinsekretion unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant von den Ausgangswerten. Die Kurve derjenigen ohne Risikofaktoren tendierte zu einem normalen Verlauf, die andere Gruppe wies eine protrahiert verlaufende Insulinkurve auf.

ad. e) Da wir über die Kombination Alkoholabusus und Adipositas aufgrund der niedrigen Personenzahl (n = 4) keine gesicherte Aussage treffen können, bleibt die Frage, welche Noxe schwerwiegender in den Stoffwechsel eingreift, Alkoholabusus oder Übergewicht? Ich habe in dieser Untersuchung festgestellt, daß beide Faktoren die Glukosetoleranz verschlechtern. Die Insulinsekretion wird durch beide, wenn auch in anderer Richtung verändert. Der Alkoholiker zeigt eine protrahiert verlaufende Sekretionskurve und eine geringere absolute Insulinmenge. Der Adipöse bekommt eine Hyperinsulinämie.

Verringert der Alkoholiker und der Adipöse den für ihn geltenden Risikofaktor, so zeigt der Alkoholiker eine gleichbleibende oder verbesserte Glukosetoleranz. Der Adipöse verschlechtert seine Glukosetoleranz jedoch weiter, wenn auch nicht in demselben Maße, wie wenn er weiter zunehmen würde. Die Insulinsekretion normalisiert sich bei beiden Gruppen unter Fortfall des Risikofaktors.

ad. f) Von den 27 von uns nachuntersuchten Patienten entwickelten 4 einen manifesten Diabetes mellitus (14,8 %). Dabei stammten 3 aus der Gruppe der latenten Diabetiker, 1 war in der Erstuntersuchung stoffwechselgesund. Das

Risiko ist also für einen latenten Diabetiker bedeutend größer.

Von den 13 Stoffwechselgesunden wurden 4 zum latenten Diabetiker (30,8 %).
Von den 14 latenten Diabetikern normalisierte sich bei 3 Patienten (21,4 %) die Glukosetoleranz.

Neuentdeckte manifeste und latente Diabetiker gehörten jeweils der Gruppe mit Risikofaktoren an.
Die 3 in der Nachuntersuchung stoffwechselgesunden Patienten wiesen keine Risikofaktoren auf.

E Zusammenfassung

In einer Nachuntersuchung wurden bei 27 Patienten aus einem Kollektiv von 44 Personen mit bioptisch gesicherter Leberzellverfettung ein oraler Glukose Toleranz Test mit 100 g Glukose, ein intravenöser Glukose Toleranz Test nach Conrad mit 25 g Glukose und ein intravenöser Tolbutamid Test in der Auswertung von Lange und Knick mit 1 g Rastinon^{R} durchgeführt. Dabei wurde zu allen Zeitpunkten der Blutzucker und das immunologisch meßbare Insulin bestimmt. Die Patienten waren aufgeteilt in folgende Gruppen: Alkoholiker, Adipöse, Alkoholabusus/ Adipöse, Stoffwechselgesunde und latente Diabetiker. Eine weitere Unterteilung erfolgte in Gruppen mit oder ohne Risikofaktoren. Unter den 27 Patienten wurden vier manifeste Diabetiker entdeckt. Vier Patienten mit Risikofaktoren entwickelten einen latenten Diabetes und drei latente Diabetiker ohne Risikofaktoren wurden wieder stoffwechselgesund.

Der OGTT zeigte als einziger Test statistisch signifikante Veränderungen der Glukosetoleranz, Unterschiede im Nüchternwert waren jedoch kaum festzustellen. Auch ergab sich im OGTT eine deutliche Trennung der Patienten mit und ohne Risikofaktoren. Dabei zeigte sich, daß die Entwicklung einer Glukoseintoleranz zum einen abhängig ist von der Ätiologie der Fettleber und zum anderen davon, ob der Patient weiter mit Risikofaktoren lebt oder diese ausschaltet.

Der Alkoholiker, der weitertrinkt hat eine schlechtere Glukosetoleranz als der Adipöse, der weiter zunimmt, der Alkoholiker aber, der aufhört zu trinken, hat eine bessere Glukosetoleranz als der Adipöse,der abnimmt. Stoffwechselgesunde Patienten und latente Diabetiker ohne Risikofaktoren zeigen einen weitgehend normalen Kurvenverlauf, beide Gruppen mit Risikofaktoren eine deutliche Verschlechterung des Glukosestoffwechsels.
Unsere Untersuchung zeigt also, daß eine Fettleber keine Entwicklung zum latenten Diabetiker und schließlich zum manifesten Diabetiker beinhalten muß, sondern daß es vor allem auf die Risikofaktoren ankommt, die den Stoffwechsel des Patienten belasten. Diese entscheiden, ob der Stoffwechsel entgleist oder sich normalisiert.

Bei der Messung des Serum-Insulins fanden wir bei unseren Patienten drei verschiedene Sekretionstypen. Wir halten die Mitbestimmung des immunologisch meßbaren Serum-Insulins für wichtig, weil es einen Einblick in die gestörte Sekretionsdynamik des Pankreas gestattet und uns damit zugleich einen Hinweis auf die im Einzelfall notwendige Therapie gibt.

F. L I T E R A T U R

1.) Allison, R.S.
Carbohydrate tolerance in overweight and obesity
Lancet, 1927/I, 537

2.) Atzenhofer, K., H. Schnetz
Zur Früherfassung und Prophylaxe des Diabetes mellitus
Med. Welt 26 (1975) 95

3.) Bagdade, J.D., E.L. Biermann, D. Porte
The significance of basal Insulin levels in the Evaluation Of the Insulin Response to Glucose in Diabetic and Nondiabetic subjects.
J.clin.Invest. 46 (1967) 1549

4.) Baier, H., B. Knick, A.v.d. Emden und J. Ruckes
Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes
Med. Welt 15 (1964) 1813 und 1861

5.) Bedö, M.B., I. Balin, A.T. Zsinka
Zuckerbelastungsuntersuchungen an Alkoholikern
Dtsch.Z. Verdau- u. Stoffwechselkrankh. 23 (1963) 29

6.) Berger, W., L. Roten, R. Amrein, M. Christeller
Aktion zur Früherfassung von Zuckerkranken in Basel 1972. Beitrag zur Früherfassung des Diabetes mellitus mit Hilfe von Blutzuckeruntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der praktischen Durchführung in schweizer Verhältnissen.
Schweiz.med.Wschr. 106 (1976) 51

7.) Berger, M., E. Baumhoff, F.A. Gries
Gewichtsreduktion und Glucose-Intoleranz bei Adipositas
Dtsch.med.Wschr. 101 (1976) 307

8.) Birmingham diabetes survey party. Five-year follow-up report on the Birmingham diabetes survey of 1962
Brit.med.J. 1970 III, 301

9.) Bode, Ch., H. Goebell
Zur Pathogenese der durch Alkohol induzierten Fetteinlagerung in der Leber
Klin.Wschr. 49 (1971) 1201

10.) Böhle, E. Biochemie der Leberschädigung durch Alkohol in: Kühn, H.A., H. Liehr (Hrsg.). Aktuelle Hepatologie. Neue Ergebnisse zur Pathophysiologie, Ätiologie, Morphologie und Therapie wichtiger Leberkrankheiten
(Thieme: Stuttgart 1969)

11.) Bottermann, P.
Leitfunktion des Kohlenhydratstoffwechsels;
zitiert nach refero-med, Sofort-Kongress-Dienst "Bayer"
6 (1973)

12.) Bürgi, W. Oraler Glukosetoleranztest: Unterschiedlicher Verlauf der kapillären und venösen Belastungskurven
Schweiz.med.Wschr. 104 (1974) 1698

13.) Butterfield, W.J.H.
Summery of results of the Bedford diabetes study
Proc.R.Soc.Med. 57 (1964) 196

14.) Campbell, J.T., R.J. Jarrett, H. Keen
Diurnal and seasonal variation in oral glucose tolerance: studies in the Antarctic
Diabetologia 11 (1975) 139

15.) Campbell, J.T., R.J. Jarrett, P. Rutland, L. Stimmler
The plasma insulin and growth hormone response to oral glucose: diurnal and seasonal observations in the Antarctic
Diabetologia 11 (1975) 147

16.) Carlström, S., A. Lundquist, I. Lundquist, Å. Nordén, B. Scherstén, G. Wollmark
Studies in subjects with positive postprandial Clinistix^{R} Test
III special studies and follow-up of cases with borlerline glucose tolerance
Acta med.scand. 189 (1971) 415

17.) Cerasi, E., R. Luft, S. Efendie
Decreased sensitivity of the pankreatic beta cells to glucose in prediabetic and diabetic subjects.
Diabetes 21 (1972) 224

18.) Cerasi, E., R. Luft
Follow-up of nondiabetic subjects with normal and decreased insulin responses to glucose infusion.
First report in: Radioimmunoassay: Methodology and application in physiologie and clinical studies
Horm.Metab.Res.Suppl. 5 (1974) 113

19.) Colwell, J.A., A. Lein
Diminished insulin response to hyperglycemia in prediabetes and diabetes
Diabetes, 16 (1967) 56o

2o.) Conrad, V., I.R.M. Frankson, P.A. Bastenie, J. Kerstens und L. Kovacs
E tude critique du triangle d'hyperglycémie intravenaux chez l'homme normal et détermination d'un coéfficient d'assimilation glucidique
Arch.int.Pharmacodyn 93 (1953) 277

21.) Danowski, T.S., R.C. Khurana, S. Nolan, T. Stephan, C.G. Gegick, S. Chae und C. Vidalon
Insulin Patterns in Equivocal Glucose Tolerance Tests (Chemical Diabetes)
Diabetes 22 (1973) 808

22.) Dölle, W. Langzeittherapie der Lebererkrankungen
Tägl. Praxis 11 (1970) 671

23.) Dorf, G. Glycorégulation chez l'alcoolique chronique
Rev. de l'Alcoolisme 18 (1972) 162

24.) Fajans, S.S., J.C. Floyd, S. Pek, J.W. Conn
Studies on the Natural History of Asymptomatic Diabetes in Young People
Metabolism 22 (1973) 327

25.) Fajans, S.S., J.C. Floyd, C.I. Taylor, S. Pek
Heterogeneity of Insulin Responses in latent Diabetes
Trans.Assoc. am.Physicians 87 (1974) 83

26.) Fajans, S.S.The natural history of "idiopathic" diabetes mellitus. Heterogenity of insulin responses in latent diabetes.
In: Genetics of diabetes mellitus
Hrsg. Crentzfeldt, W., Köbberling, J., Neel, J.V.
Springer Heidelberg 1975

27.) Felber, J.P.Clinical Use of Radioimmunological Plasma Insulin Assessment
Klin.Wschr. 51 (1973) 63

28.) Förster, H., M. Haslbeck, C.A. Geser, H. Mehnert.
Blutglucose und Seruminsulin nach oraler Application von Glucose und Stärkesirup in unterschiedlicher Konzentration
Diabetologia 6 (1970) 482

29.) Förster, H., Haslbeck, M., Mehnert, H.
Metabolic Studies Following the Oral Ingestion of Different Doses of Glucose
Diabetes 21 (1972) 1102

30.) Fussgänger, R.D., A. Schwaier, H.H. Ditschuneit, J.D. Faulhaber
Insulinsekretion bei subklinischem Diabetes nach oraler Glucosebelastung
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 80 (1974) 1293

31.) Geyer, O., F. Yavuz
Beitrag zum Problem der Fettleber
Med.Mschr. 26 (1972) 411

32.) Gottlieb, M.S., J.S. Söldner, J.L. Kyner, R.E. Gleason
Oral Glucose-stimulated Insulin Release in Nondiabetic Twin Siblings of Diabetic Twins
Diabetes 23 (1974) 684

33.) Grabner, W., F. Matzkies, H. Prestele, A. Rose, U. Daniel, J. Phillip und K. Fischer
Untersuchungen zur circadianen Rhythmik der Glucosetoleranz
Klin. Wschr. 53 (1975) 773

34.) Hales, C.N., P.J. Randle
Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate
Biochem.J. 88 (1963) 137

35.) Harding, P.E., N.W. Oakley and V. Wynn
Reproducibility of Oral Glucose Tolerance Data in Normal and Mildly Diabetic Subjects
Clin.Endocrinol. (Oxf.) (1973) 387

36.) Hartroft, W.S.: Nutritional factors in the pathogenesis of alcoholic fatty liver
Alcoholic fatty liver in man on a high protein and low fat diet
Amer.J.Med. 44 (1968) 200

37.) Haslbeck, M., H. Pröls, H. Förster, H. Mehnert
Prüfung der Glucosetoleranz bei stoffwechselgesunden Personen und bei subklinischen Diabetikern: Überlegenheit der oralen Belastung mit 100 g Glucose im Vergleich zu niedrigen Glucosedosen.
8. Kongr.Dtsch. Diabetes-Ges.- München 1973;
p. 28 abstract 6

38.) Hausmann, L., R. Schubotz, H. Born und H. Kaffarnik
Kohlenhydrattoleranz und Insulinsekretion bei Patienten mit Leberzellverfettung
Schweiz.med.Wschr. 103 (1973) 1002

39.) Hausmann, L., H. Kaffarnik
Diabetologie für die Praxis
im Druck

40.) Hoyumpa Am.J.R., H.L. Greene, Gd. Dunn, S. Schenker
Fatty Liver: Biochemical and clinical considerations
Am.J.Dig. Dis, 20 (1975) 1142

41.) Isselbacker, K.J., N.C. Greenberger
Metabolic effects of alcohol on the liver
New Engl.J.Med. 270 (1964) 351

42.)Jarrett, J., J.A. Baker, H. Keen, N.W. Oakley
Diurnal Variation in Oral Glucose Tolerance: Blood Sugar and Plasma Insulin Levels Morning, Afternoon and Evening
British Medical Journal 1 (1972) 199

43.) John, H.J.: A summary of the findings in 1100 glucose tolerance estimations
Endocrinology 13 (1929) 388

44.) Joslin, E.P.
The prevention of diabetes mellitus
J.Amer.med. Ass. 76 (1921) 79

45.) Kalk, H. Über die Fettleber
Münch.Med.Wschr. 107 (1965) 1141

46.) Knick, B., H.J. Lange, K. Heckmann
Korrelationen zwischen latent-diabetischer Stoffwechsellage, Adipositas und Steatosis hepatis
Dtsch.med.Wschr. 90 (1965) 1286

47.) Kosaka, K., Y. Mizuno and T. Kuzuya
Reproducibility of the Oral Glucose Tolerance Test and the Rice-Meal Test in Mild Diabetics.
Diabetes, 15 (1966) 901

48.) Kosaka, K., R. Hagura, T. Kuzuya
Insulin Responses in Equivocal and Definite Diabetes, with special Reference to Subjects who had Mild Glucose Intolerance but Later Developed Definite Diabetes
Diabetes, 26 (1977) 944

49.) Lang, E. Organisch befundarme oder befundlose Erkrankungen der "besten Lebensjahre"
Z. Allgemeinmedizin 51 (1975) 1410

50.) Lange, H.-J., B.Knick
Der indirekte Validitätsnachweis für ein neues Auswertungsverfahren des Tolbutamid-Tests
Med.Klin. 59 (1964) 1975

51.) Lange, H.-J., B. Knick
Vermehrte Informationsnutzung beim Auswerten des intravenösen Tolbutamid-Tests
Kl.Wschr. 43 (1965) 215

52.) Lange, H.-J., B. Knick, G. Stark, F. Kahlert
Validitätsprüfung eines neuen graphischen Auswertungsverfahrens (T_3) des intravenösen Tolbutamid-Tests an diabetessuspekten Kollektiven
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 71 (1965) 375

53.) Lehlbach, W.K.
Leberschäden bei chronischem Alkoholismus
Acta hepato-splenol. (Stuttg.) 1 (1967)

54.) Lieber, C.S., E. Rubin
Alcoholic fatty liver in man on a high proteine and low fat diet
Amer.J.Med. 44 (1968) 200

55.) Lieber, C.S.
Pathogenesis of the fatty liver following prolonged ethanol consumption in man.
In: W. Gerok, K. Siekinger, H.H. Henne-Keuser (Hrsg.): Alkohol und Leber
Schattauer, Stuttgart-New York 1971

56.) H. Liehr und H. Kasper
Leberkrankheiten
Aesopus Verlag (1975) (Boehringer)

57.) Mac Cullagh, E.P., W.N. Fawell, C. Del Mar, F.J. Lane
Significance of hyperglycemia without glycosuria
J.Amer.med. Ass. 156 (1954) 925

58.) Mc Donald, G.W., G.F. Fischer and C. Burnham
Resproducibility of the oral glucose tolerance test
Diabetes 14 (1965) 473

59.) Mc Donald, G.W., C.E. Burnham and W.F. Lewis
Reproducibility of glucose tolerance in 101 non diabetic women
Public Health Reports (Washington) 84 (1969)353

60.) Mehnert, H., M. Haslbeck, H. Förster
Zur Prüfung der oralen Glucosetoleranz
Dtsch.med.Wschr. 97 (1972) 1763

61.) Müting, D., R. Fischer, U. Korn und J. Reikowski
Pathogenese, Klinik und Biochemie der Fettleber
Dtsch.Med.Wschr. 98 (1973) 733

62.) Müting, D., M. Kaufmann
Störungen der Glucosetoleranz bei 2600 histologisch gesicherten akut und chronisch Leberkranken
Münch.med.Wschr. 117 (1975) 1689

63.) Ogilvie, R.F.
Sugar intolerance in obese subjects.
A review of sixty-five cases.
Quart.J.Med.16 (1935) 345

64.) O'Sullivan, J.B., C.M. Mahan, A.E. Freedlender and R.F. Williams
The effect of age on carbohydrate metabolism
J. clin. Endocrinol.Metab. 33 (1971) 619

65.) O'Sullivan, J.B. and C.M. Mahan
Evaluation of age adjusted criteria for potential diabetes
Diabetes 20 (1971) 811

66.) O'Sullivan, J.B.
Age gradient in Blood Glucose Levels, Magnitude and Clinical Implications
Diabetes 23 (1974) 713

67.) Paulsen, E., L. Rechenderfer, F. Ginsberg-Fellner
Plasma Glucose, Free Fatty Acids, and Immunoreactive Insulin in Sixty-six Obese Children
Studies in Referance to a Family History of Diabetes mellitus
Diabetes 17 (1968) 261

68.) Petersen, D.T., G.M. Reaven
Evidence that Glucose load is an Important Determinant of Plasma Insulin Response in Normal subjects.
Diabetes 20 (1971) 729

69.) Phlippen, R. Pathogenese und Klinik der Fettleber
Med.Klin. 70 (1975) 1573

70.) Pyke, D.A., J. Cassar, J. Todd, K.W. Taylor
Glucose Tolerance and Serum Insulin in Identical Twins of Diabetics
Br.med.J. 4 (1970) 649

71.) Rausch, F. Diabetes und Leber
Deutsches Ärzteblatt (1973) 1533

72.) Reaven, G.M., S.W. Shen, A. Silvers, J.W. Farguhar
Is there a delay in the Plasma Insulin
Response of Patients with chemical
Diabetes mellitus?
Diabetes 20 (1971) 416

73.) Rosenbloom, A.L., A. Drash, R.A. Gathrie (ed.)
Workshop on chemical diabetes in childhood
Metabolism 22 (1973) 211

74.) Sachs, L. Statistische Auswertungsmethoden
Springer Verlag, Berlin 1968

75.) Savage, P.J., P.H.Bennett, P. Gorden, M. Miller
Insulin Responses to Oral Carbohydrate in
true Prediabetics and Matched controls
Lancet 1 (1975) 300

76.) Sereny, G., L. Endreny, P. Devenyi
Glucoseintolerance in alcoholism
Quart.J.Stud. Alcohol 36 (1975) 359

77.) Strauss, W.T., C.N.Hales
Plasma Insulin in Minor Abnormalities of
Glucose Tolerance: A 5 year follow-up
Diabetologia 10 (1974) 237

78.) Thaler, H. Die Fettleber und ihre Probleme
Internist (Berl.) 7 (1966) 1

79.) Walker, J.B. and P.E. Brown
Early diabetes
A five-year follow-up of diabetes in an English
community
Lancet 2 (1964) 246

80.) West, K.M.,J.A. Wulff, D.G. Reigel and D.T. Fitzgerald
Oral carbohydrate tolerance tests
Archives of Internal Medicine 113 (1964) 641

81.) Wilkerson, H.L.C. and L.P. Krall
Diabetes in a New England Town
A Study of 3,516 Persons in Oxford, Mass.
Journal of the American Medical Association
135 (1947) 209

82.) Wilkerson, H.L.C. and L.P. Krall
Diabetes in a New England Town
Report of four year progress study of the
Oxford, Mass. Diabetes Survey of 1946-1947
Journal of the American Medical Association
152 (1953) 1322

83.) Willms, B. Die Bedeutung der Serum-Insulinbestimmung für
die Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus
Münch.med.Wschr. 117 (1975) 1643

84.) Yalow, R.S., S.A.Berson
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man
J.Clin.Invest. 39 (1960) 1157

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. L. Hausmann für die Überlassung des Themas, für die außerordentlich hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit und für die Übernahme des Referates danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Dr. W.T. Klötzer für die Übernahme des Correferates.

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Ahrens
Amon
Baltzer
Bernhardt
Bode
Braasch
Castenholz
Dennhardt
Dimroth
Elbel
Gallwitz
Golenhofen
Haberich
Hennis
Hensel
Hernig
Heuser
Hilgermann
Janke
Karlson
Klötzer
Koeke
Koransky
Lehmann
Ludwig
Mannheim
Maroske
Müller
Niemeyer
Perst
Petry
Priebe
Richter
Rohen
Rupec
Schachtschabel
Schienbein
Schiff
Schmidt
Schmitz-Moormann
Schneider
Schulte-Hermann
Seifart
Thoenes
Walcher
Wendt
Wesemann
Wiegandt

Lebenslauf

Am 14.02.1950 wurde ich in Rheinhausen als Sohn des Berufskraftfahrers Josef Schoofs und seiner Ehefrau Margit, geb. Schwarzbach geboren. Von Ostern 1956 bis Ostern 1960 ging ich in die Katholische Volksschule. Danach besuchte ich die Sexta und Quinta des Naturwissenschaftlichen Gymnasiums Rheinhausen. Nach dem Umzug meiner Eltern nach Fürfurt/Lahn wechselte ich ins Gymnasium Philippinum Weilburg, wo ich im Sommer 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Vom 1.10.1968 bis zum 31.9.1972 leistete ich Wehrdienst. Ich verließ die Bundeswehr als Leutnant der Reserve.

Mit dem Wintersemester 1972/73 nahm ich in Marburg/Lahn das Studium der Zahnmedizin auf. Nach dem 2. Semester legte ich das Vorphysikum, nach dem 5. Semester das Physikum und nach dem 10. Semester das Staatsexamen ab, das ich am 21.12.1977 mit dem Gesamtergebnis "sehr gut" bestand. Am 17.1.1978 erhielt ich meine Approbation. Seit dem 1.2.1978 arbeite ich als Assistent in der prothetischen Abteilung des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten Marburg.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Insulinsekretion und Glucosetoleranz bei Patienten mit Fettleber

in der Medizinischen Poliklinik Marburg unter Leitung und mit Unterstützung durch Herrn Priv. Doz. Dr. L. Hausmann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Fachbereich Humanmedizin ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 23.7.1978